ISSN 2413-0346

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОФ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2_2019

Научно-практический журнал

№ 2_2019

Туберкулёз и социально значимые заболевания

Номер свидетельства
ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

Адрес редакции:
МОО «Московское общество фтизиатров»
107014, г. Москва,
ул. Стромынка, д. 10

Главный редактор
Богородская Е.М.

Ответственный секретарь
Слогоцкая Л.В.

Зав. редакцией
Дудина А.Г.
Тел. +7 (916) 972-37-76
E-mail: mostubjournal@mail.ru

Ответственный за выпуск
Борисов С.Е.

Оригинал-макет и компьютерная верстка –
ООО «Ин Тренд».

Служба рекламы и подписки
Тел. +7 (925) 183-46-48
E-mail: tubmagazine@gmail.com

Журнал предназначен для специалистов в области медицинской и фармацевтической деятельности.

Языки: русский, английский

Издатель – ООО «Ин Тренд»
Адрес: 105082, г. Москва,
ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 1

Отпечатано в типографии
ООО «Лига-Принт»
Тираж 3000 экз.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Все права защищены.
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – **Богородская Е.М.**, *д.м.н., заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России»*

Аксенова В.А. – *д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующая лабораторией туберкулеза у детей и подростков ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России*

Борисов С.Е. *(зам. главного редактора) – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»*

Белевский А.С. – *д.м.н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный специалист пульмонолог ДЗ г. Москвы*

Брюн Е.А. – *д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист психиатр- нарколог ДЗ г. Москвы главный внештатный специалист психиатр-нарколог Минздрава России*

Ершов Ф.И. – *д.м.н., профессор, академик РАН, действительный член РАЕН, руководитель отдела интерферонов и лаборатории интерфероногенеза Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи*

Журавлева М.В. – *д.м.н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России», профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», главный внештатный специалист клинический фармаколог ДЗ г. Москвы*

Заседателев А.С. – *д.физ.-мат.н., профессор, главный научный сотрудник Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, заведующий кафедрой молекулярной и клинической биологии ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»*

Зубань О.Н. – *д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России»*

Литвинов В.И. – *академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Мазус А.И. – *д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы», руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции ДЗ г. Москвы*

Малышев Н.А. – *д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России*

Михайлова Н.А. – *д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» по научной работе, заведующая лабораторией протективных антигенов*

Плавунов Н.Ф. – *д.м.н., д.м.н., профессор, главный врач ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова ДЗ города Москвы», главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи ДЗ г. Москвы*

Потекаев Н.Н. – *д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы», заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы*

Сафонова С.Г. – *д.б.н., заведующая отделом проблем лабораторной диагностики и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Севостьянова Т.А. – *д.м.н., зав. детским консультационно-диагностическим отделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра ДЗ г. Москвы – детский специалист фтизиатр*

Сельцовский П.П. – *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО Минздрава России», главный научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Сычев Д.А. – *д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по развитию и инновациям и заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

Яблонский П.К. – *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России*

Слогоцкая Л.В. *(ответственный секретарь) – д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Научный редактор: **Борисов С.Е.**

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

3 Состояние детской фтизиатрической службы в Тюменской области: достижения и перспективы
Н.Д. Пирогова, Н.С. Брынза, А.Д. Петрушина, Д.М. Слащева, С.В. Сосновская

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА И СХОДНЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

8 Клинико-лучевые особенности различных вариантов течения диссеминированного туберкулеза легких
Р.Б. Амансахедов, О.В. Демихова, Л.И. Дмитриева, Е.А. Шергина, Л.Н. Лепеха, А.Т. Сигаев, А.Э. Эргешов

16 Эпидемиология, клиника и диагностика саркоидоза в Республике Беларусь
Г.Л. Бородина

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ

24 Результаты IT-мониторинга распространенности лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза на территории Ярославской области в 2011–2018 годах
М.Н. Голованова, О.Г. Челнокова, И.А. Ефремов, А.Г. Николаев, О.Ю. Соснина

29 Структура популяции *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью на территории Москвы
А.А. Хахалина, М.А. Краснова, Е.М. Белиловский, И.В. Перетокина, Е.Ю. Носова, С.Г. Сафонова

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

40 Роль лабораторных методов исследования операционного материала в определении режимов противотуберкулезной терапии
Е.В. Некрасов, В.Н. Трусов, Т.К. Токаев, Г.И. Семенов, Д.А. Иванова, М.М. Журавлева

46 Терапия сопровождения при лечении больных туберкулезом легких с помощью функционального питания
Е.В. Савинцева, О.Е. Русских, А.Р. Гайнутдинова

ТУБЕРКУЛЕЗ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

50 Выявление *C. difficile*-ассоциированной инфекции у пациентов стационаров фтизиатрического профиля
А.И. Исакова, М.А. Краснова, Ю.Ю. Гармаш, Т.В. Ванеева, Е.Ю. Носова, Д.К. Кремерова, С.Г. Сафонова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

56 Туберкулез легких и свободнорадикальное окисление
Л.А. Шовкун, Д.А. Кудлай, Н.Ю. Николенко, Е.Д. Кампос

МАТЕРИАЛЫ VI ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «Противотуберкулезный диспансер будущего»

62 Тезисы

ИСТОРИЯ МОСКОВСКОЙ ФТИЗИАТРИИ

76 «Бороться и искать, найти и не сдаваться», или Фтизиатрия: из прошлого века в нынешний
Г.С. Оганезова

ЮБИЛЕЙ

86 Аркадий Вениаминович Дубровский (к 90-летию со дня рождения)

БЕСПЛАТНЫЙ ДОСТУП К PDF-ВЕРСИИ ЖУРНАЛА ПРИ РЕГИСТРАЦИИ НА САЙТЕ WWW.IN-TUB.RU

Редакционный совет:

Елькин А.В. – *д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России*

Кравченко А.Ф. – *д.м.н., профессор, директор ГБУ Научно-практический центр «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия)*

Малиев Б.М. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, главный фтизиатр Минздрава Республики Северная Осетия-Алания*

Малыхина Т.И. – *к.м.н., зам. главного врача по организационно-методической работе ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород*

Морозова Т.И. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Саратовский областной противотуберкулезный диспансер», зав. кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»*

Скорняков С.Н. – *д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России*

Шилова М.В. – *д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России*

Журнал выходит 4 раза в год.
Подписку на журнал на территории РФ осуществляет агентство Роспечать.
Подписной индекс по каталогу на 2019 год – **70979.**
Минимальная стоимость – **600 руб.**
График выхода издания в 2019 году: **март, май, сентябрь, декабрь.**

УДК 616.24-002.5:616-053.2

СОСТОЯНИЕ ДЕТСКОЙ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Н.Д. Пирогова[1], Н.С. Брынза[2], А.Д. Петрушина[2], Д.М. Слащева[2], С.В. Сосновская[1]

CHILD AND ADOLESCENT TUBERCULOSIS CARE IN THE TYUMEN REGION: ACHIEVEMENTS, CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

N.D. Pirogova, N.S. Brynza, A.D. Petrushina, D.M. Slashcheva, S.V. Sosnovskaya

В настоящее время туберкулез представляет одну из значимых проблем эпидемиологии и здравоохранения в России и мире. Профилактическая работа с детьми группы риска по туберкулезу является весьма актуальным направлением деятельности системы здравоохранения. В данной статье приводится анализ основных показателей по туберкулезу у детей и подростков, а также диспансерной работы за 2014–2018 гг. в Тюменской области. Обоснована необходимость разработки новых подходов и практических рекомендаций по клиническому диспансерному наблюдению за детьми с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ). Одним из таких подходов может стать использование витамина D для лечения ЛТИ и профилактики развития активных форм туберкулеза у детей.

***Ключевые слова**: латентная туберкулезная инфекция, дети, подростки, заболеваемость, диспансерная работа, витамин D*

Currently, tuberculosis is one of the most significant problems of epidemiology and health care in Russia and the world. Preventive work with children at risk of tuberculosis is a very relevant activity of the health care system. This article presents an analysis of the main tuberculosis indicators in children and adolescents, as well as dispensary work for 2014–2018 in the Tyumen region. The necessity of developing new approaches and practical recommendations for the clinical follow-up of children with latent tuberculosis infection (LTBI) has been substantiated. One of the approaches may be the use of vitamin D for the treatment of LTBI and the prevention of active tuberculosis development in children.

***Key words:** latent tuberculosis infection, children, adolescents, TB incidence, dispensary observation, vitamin D*

Введение

Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза ставит цель к 2035 г. снизить на 95% смертность от туберкулеза и на 90% – заболеваемость [6]. В число мероприятий, необходимых для этого, помимо вакцинации, качественной диагностики и лечения туберкулеза входит разработка более коротких, безопасных и эффективных схем лечения латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Лечение ЛТИ является одним из основных методов профилактики туберкулеза у людей, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ).

Одним из актуальных направлений развития здравоохранения является совершенствование системы оказания фтизиатрической помощи. Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе [1]. В связи с этим особое значение приобретает диспансерная работа с группами взрослых и детей повышенного риска как потенциального источника развития активного туберкулеза [5].

В настоящее время головным учреждением по организации противотуберкулезной помощи населению Тюменской области является ГБУЗ Тюменской области «Областной противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ ТО «ОПТД»).

Специализированная медицинская помощь детям и подросткам оказывается в ГБУЗ ТО «ОПТД» амбулаторно, в условиях стационара и в детском противотуберкулезном санатории. В 2018 г. всего в области развернуто 645 туберкулезных стационарных коек, из них 25 – для лечения туберкулеза у детей. Долечивание и реабилитация больных осуществляются в ГАУЗ ТО «Детский лечебно-реабилитационный центр «Верхний бор», в котором развернуто 225 коек [4].

Цель исследования

Проанализировать состояние фтизиатрической службы в Тюменской области и разработать новые подходы к повышению эффективности ее деятельности.

[1] ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Тюмень, Россия.
[2] ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия.

Материалы и методы исследования

Проанализированы статистические данные по материалам информационных бюллетеней ГБУЗ ТО «ОПТД» за 2014–2018 гг. [4], а также годовые отчетные формы № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за 2014–2018 гг. по Тюменской области без автономных округов (ТО). Данные по группам диспансерного учета (ГДУ) содержатся в специальной таблице 2400 «Диспансерная работа с 0, III, IV, VI группами учета». Абсолютные числа для анализа и сравнения были рассчитаны на 100 тыс. соответствующего населения.

Результаты исследования и обсуждение

В последние годы наблюдается устойчивое снижение заболеваемости детей 0–17 лет туберкулезом: в России к 2017 г. она составила 11,2 (2014 г. – 14,7). В Тюменской области в течение пяти лет показатель снизился на 19,6% (рис. 1).

Динамика заболеваемости туберкулезом детей от 0 до 14 лет в Российской Федерации остается позитивной. Так, с 2014 по 2017 г. число новых случаев туберкулеза у детей 0–14 лет сократилось на 27,6%, с 12,7 до 9,2 (на 100 тыс.). В Тюменской области данный показатель за 2014–2018 гг. снизился на 27,9% и в прошлом году достиг значения 8,0. С другой стороны, динамика показателя заболеваемости подростков 15–17 лет в ТО отличается от таковой по стране. Если в среднем по России он последовательно снизился на 21% (2017 г. – 20,6, 2014 г. – 26,1), то в ТО в 2014–2016 гг. наблюдалось снижение подростковой заболеваемости туберкулезом с 35,9 до 30,4, но к 2018 г. показатель составил 37,4. Такая ситуация может быть связана с особенностями подросткового возраста или расширением границ социума, так как заболеваемость подростков в основном складывается из прямого или опосредованного контакта со взрослыми. При этом массовая иммунодиагностика в области остается на высоком уровне. Показатель распространенности (болезненности) туберкулеза среди детского (0–14 лет) населения в ТО в 2014 году составлял 13,0, к 2018 году был равен 8,4. В России этот показатель сохраняется более высоким (2014 г. – 16,5, 2017 г. – 12,5). Среди подросткового населения показатель распространенности туберкулеза с 2014 г. (53,8) за пять лет снизился на 25,8% и к 2018 году составил 39,9. Таким образом, снижение болезненности соответствует уровню снижения заболеваемости.

Показатели первичного инфицирования микобактериями туберкулеза («вираж туберкулиновых проб») детей в возрасте 0–17 лет в ТО по данным 2014–2018 гг. снизились на 64%, при этом в России темп снижения данного показателя составил 13,4% (2017 г. – 543,4 здесь и далее на 100 тыс. детского населения). Снижение инфицированности микобактериями туберкулеза отражает снижение резервуара туберкулезной инфекции среди постоянного населения.

Охват иммунодиагностикой детей в Тюменской области существенно не меняется и остается на высоком уровне (2014 г. – 93,7%, 2018 г. – 96,2%). Охват флюорографией подростков и взрослого населения также остается высоким, в 2018 г. охват достиг 100% (2017 г. по России – 65,1%). Охват новорожденных вакцинацией БЦЖ по области в 2018 г. составил 97,6%. В целом по России наблюдается некоторое снижение охвата вакцинацией до 81,4% в 2017 г., которое может быть связано с рождением детей от ВИЧ-инфицированных матерей, а также отказами от вакцинации, что в перспективе может стать причиной роста заболеваемости туберкулезом детей.

Количество детей, зачисленных в 0 ГДУ, в целом по области постепенно увеличивалось в течение пяти лет и к 2018 г. достигло показателя 151,7, что на 71% больше, чем в 2014 г. Такая ситуация может быть связана с изменением подхода к диспансерному наблюдению [3]. Например, детей с «виражом» пробы Манту и отрицательной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) наблюдают в 0 ГДУ, а затем, при конверсии пробы с АТР в положительную, их переводят в VI ГДУ. Количество детей, подлежащих химиопрофилактике (ХП), в ТО снизилось с 2014 г. на 40% (17,7 на 100 тыс.). За пять лет в 0 группе учета выявлено 26 детей с активным туберкулезом, чаще всего их выявляли в г. Тюмени. В целом по ТО на конец года количество детей в 0 ГДУ за 2014–2018 гг. увеличилось на 31%.

Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом детей 0–17 лет (на 100 тыс. населения) в Тюменской области и Российской Федерации

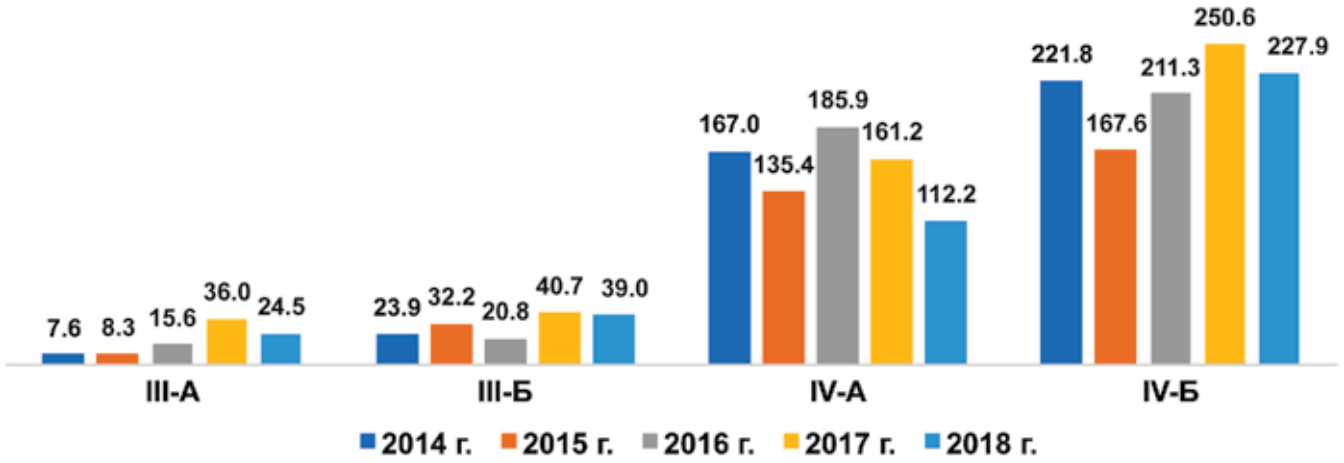


Рис. 2. Показатель количества детей по Тюменской области, взятых на диспансерный учет в III, IV ГДУ, в 2014–2018 гг. (на 100 тыс. детского населения)

С улучшением выявления кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах после внедрения компьютерной томографии, а также массового внедрения пробы с АТР связан рост числа детей в возрасте 0–17 лет, взятых на учет в III-А группу. Всего в ТО их количество увеличивалось до 2017 г. (рис. 2), затем несколько уменьшилось. Показатель 2018 г. в 3,2 раза выше, чем в 2014 г. Количество детей, подлежащих ХП, по области увеличилось в 3,2 раза.

Что касается состоящих на конец года детей в III-А ГДУ, их количество по области не имеет стабильной динамики. И все же значение показателя с 2014 г. (13,0 на 100 тыс.) к 2018 г. выросло в 2,4 раза (31,3).

Динамика числа детей, взятых на учет в III-Б ГДУ, в области не имеет стабильной тенденции, но с 2014 г. в ТО показатель вырос на 62% (рис. 2). Количество детей, подлежащих ХП, снизилось на 25%. Динамика количества детей, состоящих на диспансерном учете в III-Б группе в ТО, в конце 2014–2018 гг. нестабильна, впрочем, в 2018 г. показатель составлял 43,79 на 100 000 детей, что на 13,3% выше, чем пять лет назад (34,2). Увеличение количества детей, состоящих на учете в III-Б группе, происходит в основном за счет перевода контингентов из III-А ГДУ.

Показатель количества детей, взятых на учет в IV-А ГДУ в данном году, имеет некоторую тенденцию к снижению: в 2018 г. снизился почти на 33% по сравнению с 2014 г. (рис. 2), что, возможно, связано с низкой выявляемостью контактных лиц в очаге туберкулеза. Количество детей, подлежащих ХП, снизилось на 43%. В IV-А ГДУ за 5 лет выявлено 27 детей с активным туберкулезом (что больше, чем в других ГДУ).

Показатель количества детей, взятых на учет в IV-Б ГДУ, за пять лет почти не изменился (рис. 2), его максимальное значение в 2017 г. (250,6) можно объяснить расширением границ очагов туберкулезной инфекции. Количество детей, подлежащих ХП, снизилось на 36%. За пятилетний период в IV-Б группе учета выявлено 3 ребенка с активным туберкулезом. Показатель числа детей, находящихся на конец года на диспансерном учете в IV-Б группе, по ТО с 2014 г. возрос на 10,7% и к 2018 г. составил 383,1.

Количество детей, взятых на диспансерный учет в VI-А группу (рис. 3), год от года уменьшается, за последние пять лет оно снизилось на 64%. В течение 5 лет в данной ГДУ не выявлено ни одного ребенка с активным туберкулезом. Количество детей, подлежащих ХП, снизилось на 70%. Количество детей, состоящих на конец года в VI-А ГДУ в Тюменской области, в последние годы стабильно снижается. В 2018 г. показатель составил 320,9, что на 51% меньше, чем в 2014 г. (656,2).

Количество детей, взятых на диспансерный учет в VI-Б группу, увеличивалось с 2014 до 2016 г. (рис. 3), затем появилась тенденция к снижению. К 2018 г. показатель возрос на 7%, по сравнению с 2014 г. (143,5), и составил 153,8. Количество детей, состоящих на конец года в VI-Б ГДУ, выросло с 159,1 до 184,8.

Число детей и подростков, взятых на учет в VI-В группу, по ТО росло с 2014 до 2016 г., но затем стало снижаться (рис. 3), что можно объяснить введением массовой диагностики с пробой АТР. За пять лет показатель снизился на 38% (173,86). Количество детей, подлежащих ХП, снизилось на 23%. Количество детей, состоящих на конец года в VI-В ГДУ, за последние 5 лет существенно не изменилось, на конец 2018 г. показатель равнялся 270,97 (2014 г. – 355,32). Это свидетельствует об эффективности профилактики в рамках диспансерного наблюдения.

Новым подходом в борьбе с туберкулезом может стать использование витамина D (холекальциферола) в качестве средства профилактики ЛТИ и развития туберкулеза у детей. В современных научных исследованиях отмечены влияние витамина D на иммунитет и его роль в борьбе с инфекционными заболеваниями, в частности, с туберкулезом. При этом

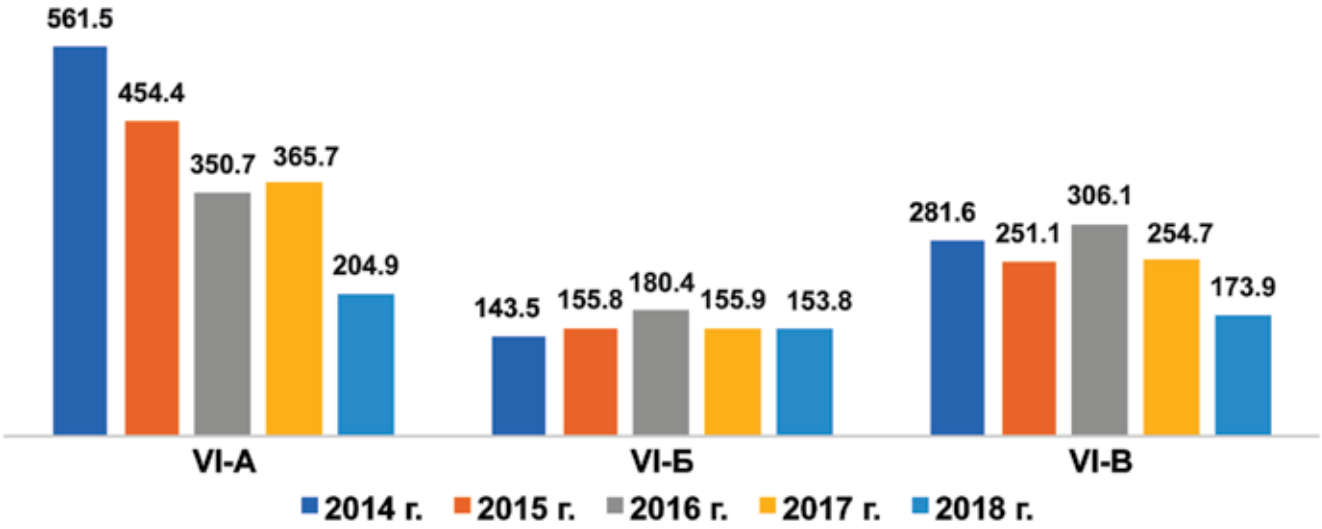


Рис. 3. Показатель количества детей по Тюменской области, взятых на диспансерный учет в VI группу, в 2014–2018 гг. (на 100 тыс. детского населения)

подчеркивается, что для этого организм должен быть обеспечен витамином D в достаточной степени [4]. Исследователи установили, что дефицит витамина D является фактором риска развития туберкулеза [8], существует значительная связь между уровнем витамина D в сыворотке крови и восприимчивостью к туберкулезной инфекции [7].

На базе ГБУЗ ТО «ОПТД» проведено обследование детей, имеющих ЛТИ, перед началом превентивного лечения с определением метаболита витамина D – кальцидиола (25(OH)D). В группу наблюдения вошло 20 детей в возрасте 3–6 лет.

Лабораторные тесты показали, что только у 20% обследуемых уровень 25(OH)D составил более 30 нг/мл, у 60% детей выявлена недостаточность, у 20% – дефицит витамина D. По результатам анализов всем детям были назначены лечебные дозировки витамина D. Через 3 месяца после приема витамина D нормальный уровень 25(OH)D отмечен у 90% детей, у 5% – недостаточность и у 5% – дефицит. Анализ динамики туберкулиновых проб до и после приема витамина D показал, что в результате лечения уже через 3 месяца у 40% детей проба с АТР была отрицательной, у 20% – папула уменьшилась на 50%, а остальных случаях – менее чем на 25%.

Заключение

В Тюменской области в последнее время снизилось количество детей с «виражом» туберкулиновых реакций (VI-А ГДУ), что говорит об эффективности диагностических и профилактических мероприятий, проводимых фтизиатрической службой.

Тем не менее анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Тюменской области требует новых подходов для максимального охвата профилактическими мероприятиями и диспансеризацией детского населения. Особое внимание в принятии управленческих решений со стороны системы здравоохранения должно быть проявлено к пациентам с измененной туберкулиновой чувствительностью, из контактных контингентов, а также детей с отсутствием иммунологических признаков заболевания.

Назначение в комплексной терапии витамина D усиливает действие противотуберкулезных препаратов, повышает эффективность терапии, позволяет сократить сроки лечения ЛТИ у детей, а также профилактировать развитие активных форм туберкулеза в будущем. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение витамина D в комплексную терапию детям с ЛТИ с учетом уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Литература

1. Аксенова В.А., Севастьянова Т.А. Туберкулез у детей и подростков в России // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 35-39.

2. Информационный бюллетень. Эпидемиологические показатели по туберкулезу и результаты деятельности фтизиатрической службы Тюменской области за 2013–2014, 2014–2015, 2015–2016, 2016–2017, 2017–2018 годы. – Тюмень: «Областной противотуберкулезный диспансер», 2015–2019 гг.

3. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей: клинические рекомендации. – М., 2016. – 44 с. // [Электронный ресурс] URL: http://obltub.ru/assets/files/antikorrupcionnaya-politika/kr-lti2.pdf (Дата обращения: 01.07.2019 г.)

4. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: ПедиатрЪ, 2018. – 96 с.
5. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 // Консультант-плюс [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/ (Дата обращения: 01.04.2019).
6. Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза к 2035 году //
[Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/tb/strategy/ru/ (Дата обращения: 01.07.2019 г.)
7. Facchini L., Venturini E., Galli L., de Martino M., Chiappini E. Vitamin D and tuberculosis: a review on a hot topic // Journal of Chemotherapy. – 2015. – Vol. 27. – № 3. – P. 128-138.
8. Huang, Shao-Jun et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis // Drug design, development and therapy. – 2017. – № 11. – P. 91-102.

Сведения об авторах

Пирогова Наталья Давыдовна *– главный врач ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер»*
Адрес: 625000, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Курортная, 2А
Тел. 8 (3452) 43-35-89
e-mail: opd@med-to.ru

Брынза Наталья Семеновна *– заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент*
Адрес: 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
Тел. 8 (3452) 20-92-39
e-mail: brynzans@tyumsmu.ru

Петрушина Антонина Дмитриевна *– заведующая кафедрой педиатрии Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, 54
Тел. 8 (3452) 28-75-93
e-mail: petrushinaad@tyumsmu.ru

Слащева Дарья Максимовна *– аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ИНПР ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Адрес: 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, 54
Тел. 8 (3452) 20-92-39
e-mail: dms312@mail.ru

Сосновская Светлана Владимировна *– заведующая поликлиническим отделением ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер»*
Адрес: 625000, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Курортная, 2А
Тел. 8 (3452) 43-43-68
e-mail: opd@med-to.ru

УДК 616.24.-002.5:616-07

КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Р.Б. Амансахедов, О.В. Демихова, Л.И. Дмитриева, Е.А. Шергина, Л.Н. Лепеха, А.Т. Сигаев, А.Э. Эргешов
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, Российская Федерация

CLINICAL AND RADIOLOGICAL PRESENTATIONS OF DIFFERENT VARIANTS OF DISSEMINATED PULMONARY TB

Amansakhedov R.B., Demikhova O.V., Dmitrieva L.I., Shergina E A, Lepekha L.N., Sigaev A.T., Ergeshov A.E.

С целью определения клинико-лучевых особенностей различных вариантов генеза и характера течения диссеминированного туберкулеза легких в условиях современного патоморфоза туберкулеза с применением высокотехнологичных методов диагностики исследовано 78 больных с этиологически установленным и морфологически верифицированным впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких с острым, подострым и хроническим течением заболевания. Представлены характерные для каждого варианта течения диссеминированного туберкулеза легких клинико-лучевые особенности, КТ-морфологические признаки, которые позволят оптимизировать диагностику и дифференциальную диагностику не только различных вариантов течения диссеминированного туберкулеза, но и дифференциальную диагностику туберкулеза с другими диссеминированными заболеваниями легких.

***Ключевые слова**: дифференциальная диагностика, диссеминированный туберкулез легких, клинико-лучевые особенности, компьютерная томография высокого разрешения, радионуклидные исследования легких*

We determined clinical and radiological presentations of disseminated pulmonary TB variants differing by genesis and course considering the current pathomorphism of TB and using high-technology diagnostic methods. We studied 78 cases with etiologically established and morphologically verified new disseminated pulmonary TB with acute, subacute or chronic course. We demonstrated clinical and diagnostic manifestations, CT and morphological signs typical for each variant of disseminated pulmonary TB. The obtained data would enable to optimize diagnosis and differential diagnosis of different variants of disseminated pulmonary TB, distinguish TB from other disseminated pulmonary diseases.

***Key words**: differential diagnosis, disseminated pulmonary TB clinical and radiological presentations, high-resolution computed tomography, radionuclide lung studies*

Введение

В результате последовательных и эффективных действий правительства и органов здравоохранения в России в последнее десятилетие были достигнуты значимые успехи в борьбе с туберкулезом. Это снижение заболеваемости и распространенности туберкулеза более чем на 40%, а смертности – более чем на 60,0% [5, 9]. В то же время проблема своевременной диагностики диссеминированного туберкулеза легких (ДТЛ) приобрела особенную актуальность в связи с распространением туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, увеличением частоты мультиморбидности, количества иммунокомпрометированных больных, что создает предпосылки для патоморфоза туберкулеза.

Диссеминированные процессы в легких относят к заболеваниям, при которых реакция иммунной системы является одним из основополагающих факторов развития патологического процесса. С наблюдаемым в последние десятилетия ростом иммунокомпрометированных больных связывают рост распространения гранулематозных заболеваний легких, обладающих большой клинико-рентгеноморфологической схожестью с диссеминированным туберкулезом, что значительно затрудняет их дифференциальную диагностику, приводит к диагностическим ошибкам и ятрогенным осложнениям [3].

Следует также подчеркнуть, что топографическая близость сосудов легкого и непосредственная связь венозной и лимфатической системы создают благоприятные условия для перехода патологического процесса из одной системы в другую. Это наглядно подтверждено в работах T. Murakami, проведенных еще в 1971 г.

Трудности диагностики диссеминированных процессов в легких усугубляются тем, что клинические проявления различных по генезу легочных заболеваний складываются из сочетания респираторных симптомов и признаков синдрома воспалительной интоксикации. При этом все они, в том числе и туберкулез, очень разнообразны по возможным вариантам течения – могут протекать как остро, так и подостро, торпидно, что значительно усложняет постановку диагноза и дифференциальную диагностику этих заболеваний [8].

В последние годы обязательным методом исследования при диссеминированных заболеваниях органов дыхания стал метод компьютерной томографии с алгоритмом высокого разрешения (КТВР), позволяющий детализировать рентгеноморфогенез изменений при различных патологических процессах [4, 6, 10]. Необходимое для постановки диагноза и дифференциальной диагностики уточнение распространенности и определение функциональной активности патологических изменений в легких, выявляемых рентгенологически, возможно при радионуклидном методе исследования с применением планарной сцинтиграфии по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [7].

Комплекс этих факторов определяет актуальность углубленного изучения клинических, рентгеноморфологических и радиологических особенностей различных вариантов течения диссеминированного туберкулеза легких с использованием современных высокотехнологичных методов диагностики.

Цель исследования

Определение клинико-лучевых особенностей различных вариантов генеза и характера течения впервые выявленного диссеминированного туберкулеза легких.

В задачи исследования входили оценка частоты встречаемости коморбидных заболеваний у больных впервые выявленным диссеминированным туберкулезом легких, исследование спектра лекарственной чувствительности возбудителя, выявление характерных для каждого варианта течения диссеминированного туберкулеза легких клинических, функциональных и лучевых признаков.

Рис. 1. Сопутствующие заболевания у больных с ДТЛ (доля в %)

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов клинических, лабораторных, лучевых, инструментальных методов исследования 78 впервые выявленных больных диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ), находившихся на лечении в ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» в 2010–2016 гг. Общеклиническое обследование было стандартным. Для выявления и идентификации МБТ и определения их лекарственной чувствительности использовали стандартные микробиологические (люминесцентная, культуральные) и молекулярно-генетические методы (картриджная технология, ПЦР в режиме реального времени). Для получения диагностического материала использовали также различные виды бронхобиопсий, видеоассистированные торакоскопические и хирургические резекции легких (11,5%) больных.

Всем больным выполнена мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) с алгоритмом высокого разрешения на аппарате Somatom Emotion 16 фирмы Siemens, произведен анализ рентгеноморфологических (КТВР/морфология) структурных изменений легочного рисунка. Для установления активности процесса в легких и ВГЛУ 21 больному дополнительно проведено радионуклидное диагностическое (РНД) исследование на гамма-камере Nucline Spirit в планарном режиме с применением радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Тс-технетрила. Предварительная обработка данных включала в себя визуальную (качественную) оценку данных с определением распространенности процесса по легочным полям по планарной сцинтиграфии. Далее проводили математический анализ (количественная оценка) с расчетом показателей включения РФП. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение

Возраст обследованных больных колебался от 18 до 79 лет, преобладали мужчины – 42 (53,8%), женщин было 36 (46,2%). В исследуемой группе возраст мужчин был в среднем 36 лет, женщин – 32 года. Сопутствующие заболевания диагностированы у 33 (42,3%) больных (рис. 1).

В результате бактериоскопических и бактериологических методов исследования микобактерии в мокроте выявлены у 51 (65,4%) больного, по посеву – у 65 (83,3%), по ПЦР – у 69 (88,5%), по операционному материалу – у 8 (10,3%) больных.

Анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ у больных с впервые выявленным ДТЛ показал, что больных с лекарственной чувствительностью ко всем противотуберкулезным препаратам (ПТП) было только 40 (51,3%). В то же время множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)

зарегистрирована у 19 (24,3%) больных, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) и пре-ШЛУ – у 12 (15,4%) больных (рис. 2).

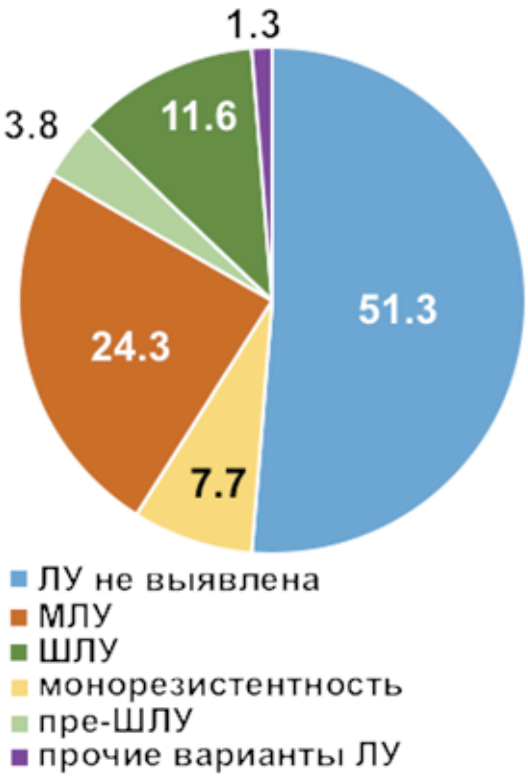


Рис. 2. Спектр лекарственной чувствительности МБТ у больных ДТЛ (доля в %)

Диагноз ДТЛ был установлен при обследовании обратившихся за медицинской помощью больных в 84,3% случаев, в 15,7% случаев диссеминированный туберкулез выявлен при диспансеризации и/или при проверочных флюорографических исследованиях, без явных клинических симптомов. Клиническая форма туберкулеза не всегда отражает остроту и распространенность процесса. В результате многофакторного анализа клинико-рентгеноморфологических, КТВР и радиологических данных больные были разделены по характеру течения туберкулезного процесса на три группы.

В I группу вошло 12 (15,4%) больных с острым течением, во II – 21 (26,9%) больной с подострым течением и в III – 45 (57,7%) больных с хроническим течением ДТЛ.

Характер туберкулезной диссеминации в зависимости от клинических признаков, топографического преобладания и доминирующего типа рентгеноморфологических изменений позволил нам установить варианты генеза туберкулезной диссеминации в легких у исследуемых больных: гематогенный – 25 (32,0%) больных, лимфогенный – 37 (47,4%) и бронхогенный – 16 (20,6%) больных.

При гематогенной диссеминации чаще наблюдалось острое, а при лимфогенном и бронхогенном – подострое и хроническое течение заболевания (табл. 1).

В зависимости от варианта течения в группах больных ДТЛ выявлены некоторые клинические особенности проявления заболевания (табл. 2).

Таблица 1. Распределение больных по характеру течения и варианту генеза легочной диссеминации

№ п/п	Генез ДТЛ	Варианты течения						Всего	
		Острое (а) (n = 12)		Подострое (б) (n = 21)		Хроническое (в) (n = 45)			
		абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%	*абс.*	%
1	Гематогенный	7	58,3	6	28,6	12	26,7 $p_{а\text{-}б} < 0{,}05$	25	32,0
2	Лимфогенный	4	33,3	10	47,6	23	51,1	37	47,4
3	Бронхогенный	1	8,4 $p_{1\text{-}3} < 0{,}01$	5	23,8 $p_{2\text{-}3} < 0{,}05$	10	22,2 $p_{2\text{-}3} < 0{,}01$	16	20,6 $p_{1\text{-}3} < 0{,}05$ $p_{2\text{-}3} < 0{,}01$

Таблица 2. Клинические проявления в зависимости от характера течения ДТЛ

№ п/п	Клинические проявления	Варианты течения					
		Острое (а) (n = 12)		Подострое (б) (n = 21)		Хроническое (в) (n = 45)	
		абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
1	Интоксикационный синдром	12	100	16	76,2 $p_{а\text{-}б} < 0{,}01$	33	73,3 $p_{а\text{-}в} < 0{,}05$
5	Кровохарканье	2	16,7	1	4,7	6	13,3
6	Боли в груди	7	58,3	2	9,5 $p_{а\text{-}б} < 0{,}01$	6	13,3 $p_{а\text{-}в} < 0{,}01$
7	Кашель сухой	7	58,3	6	28,5	9	20,0 $p_{а\text{-}в} < 0{,}02$
8	Кашель продуктивный	3	25	10	47,6	26	57,8 $p_{а\text{-}в} < 0{,}05$
9	Одышка	3	25	13	61,9 $p_{а\text{-}б} < 0{,}05$	20	44,4

Таблица 3. Характер иммунологических реакций в зависимости от характера течения ДТЛ

Иммунологические тесты	Варианты течения					
	Острое (*n* = 12)		Подострое (*n* = 21)		Хроническое (*n* = 45)	
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным						
положительная	1	16,7	6	66,7	6	50,0
отрицательная	5	83,3	3	33,3	6	50,0
Проба Манту с 2 ТЕ						
положительная	1	16,7	9	75,0	8	80,0
отрицательная	5	83,3	3	25,0	2	20,0
IgG-антитела МБТ						
обнаружены	2	50,0	5	83,3	14	93,3
не обнаружены	2	50,0	1	16,7	1	6,7

Симптомы интоксикации наблюдали у всех больных с острым вариантом течения (100%). При подостром и хроническом течении симптомы интоксикации выявляли с одинаковой частотой, но достоверно реже по сравнению с больными с острым течением туберкулезного процесса. Боль в груди и сухой кашель также чаще наблюдали при остром течении заболевания, а продуктивный кашель и одышка чаще имели место при подостром и хроническом.

Результаты анализа данных спирометрии показали, что нарушения вентиляционной функции легких имеют место у половины больных с ДТЛ при любом варианте течения процесса. При остром течении процесса снижение вентиляционной способности легких выявлено у 58,3%, при подостром – у 50,0%, при хроническом – у 62,8% больных ($p > 0,05$). Отсутствие существенных различий в изменении вентиляционной функции легких при различных вариантах течения диссеминированного туберкулеза легких не позволяет использовать данные спирометрии в качестве диагностического критерия при определении остроты течения процесса.

Анализ результатов иммунологических тестов в различных группах ДТЛ свидетельствовал, что при остром течении заболевания информативность их была низка, тогда как при подостром и хроническом течении диагностическое значение кожных и серологического иммунологических тестов значительно повышается (табл. 3). Следует отметить, что эффективность диагностики туберкулеза при определении IgG-антител МБТ достаточно высока. [1]

Наличие деструкций в легочной ткани чаще выявляли при гематогенной и лимфогенной формах туберкулезного процесса, а при бронхогенном его генезе они отсутствовали. Количество деструкций нарастало по мере хронизации процесса у больных с впервые выявленным ДТЛ (табл. 4).

Таблица 4. Наличие деструкций в зависимости от генеза диссеминации и характера течения ДТЛ

Генез ДТЛ	Варианты течения					
	Острое (*n* = 3)		Подострое (*n* = 3)		Хроническое (*n* = 16)	
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
Гематогенный	1	33,3	1	33,3	8	50,0
Лимфогенный	2	66,7	2	66,7	8	50,0
Бронхогенный	–	–	–	–	–	–

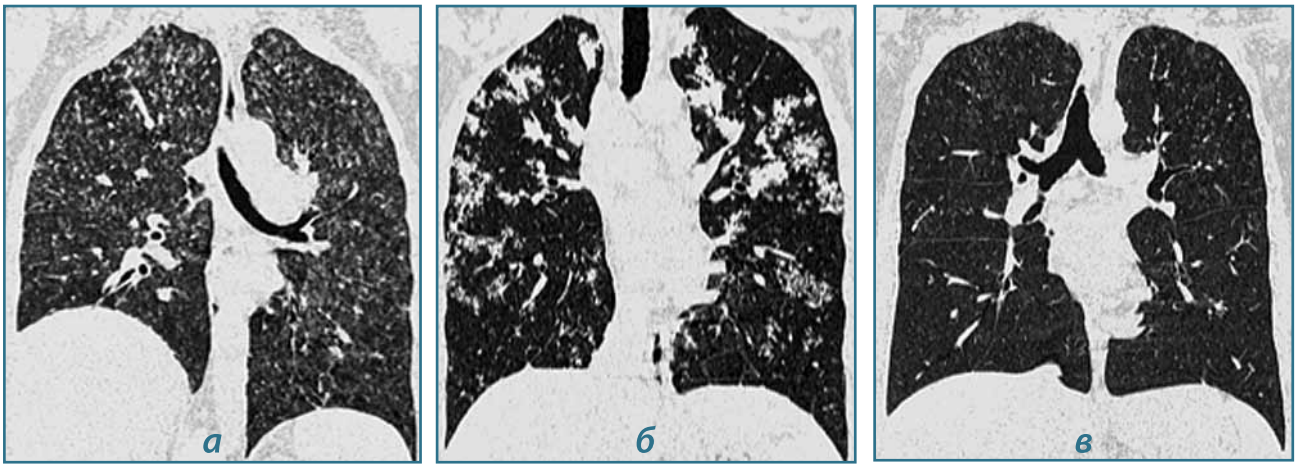


Рис. 3. Диссеминированный туберкулез легких, острое течение (КТВР, мультипланарная реконструкция – МПР, легочное окно, коронарный срез:
а) острая милиарная гематогенная диссеминация;
б) мелко- и среднеочаговая острая лимфогенная диссеминация с тенденцией слияния в лобулярные уплотнения;
в) мелкоочаговая острая бронхогенная диссеминация, эндобронхиальные очаги низкой плотности с размытыми контурами

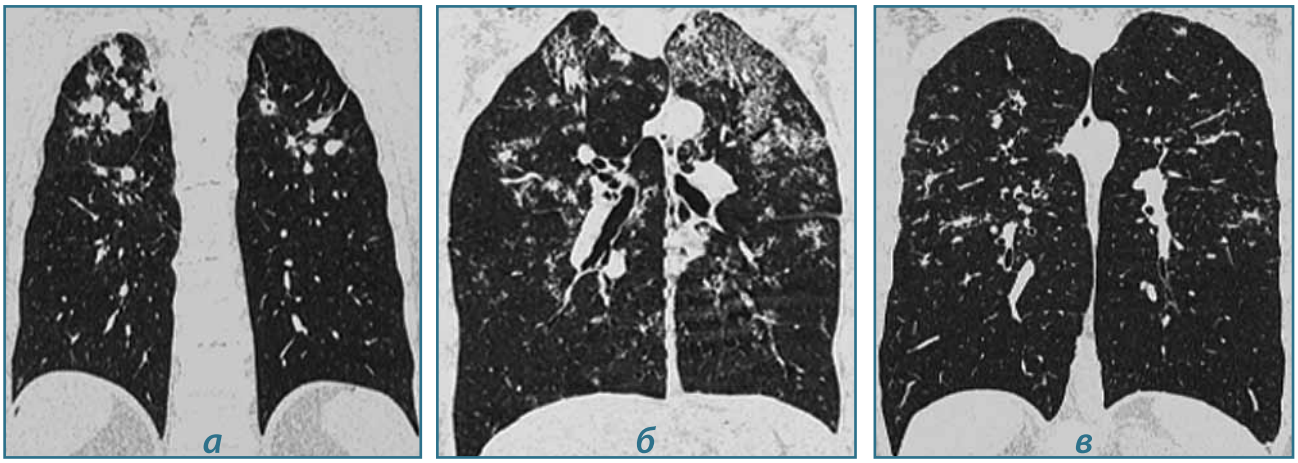


Рис. 4. Диссеминированный туберкулез легких, подострое течение (КТВР, МПР, легочное окно, коронарный срез):
а) мелкоочаговая подострая гематогенная диссеминация. Дискретные группы очагов в верхней, нижней доле легких;
б) мелкоочаговая подострая лимфогенная диссеминация. Неравномерная инфильтрация внутридолькового и междолькового интерстиция в верхних и средних отделах легких, преимущественно слева;
в) мелкоочаговая подострая бронхогенная диссеминация, четко прослеживается эндобронхиальное, перибронхиальное распространение очагов диссеминации в средних отделах легких

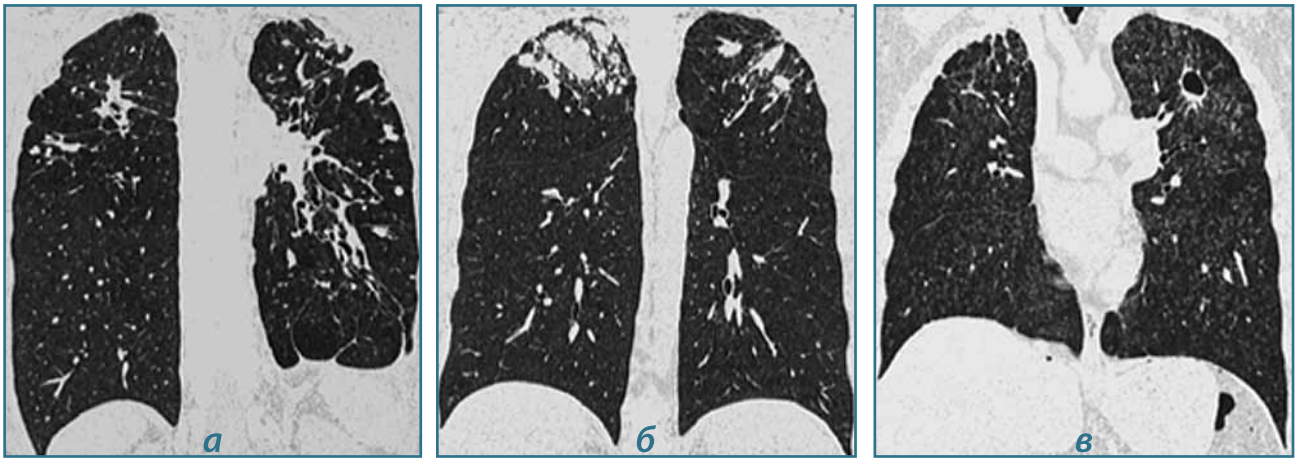


Рис. 5. Диссеминированный туберкулез легких, хроническое течение (КТВР, МПР, легочное окно, коронарный срез):
а) крупноочаговая хроническая гематогенная диссеминация в верхних долях легких;
б) мелкоочаговая хроническая лимфогенная диссеминация с тонкостенной каверной в верхней доле левого легкого;
в) мелкоочаговая хроническая бронхогенная диссеминация с участками плевропульмонального фиброза слева

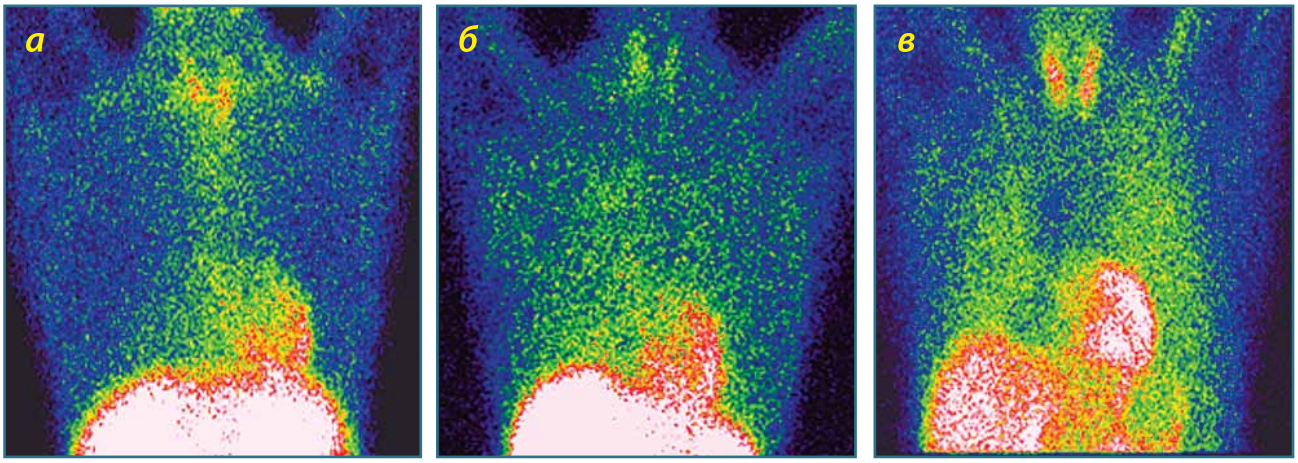


Рис. 6. Лимфогенный диссеминированный туберкулез легких, планарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом в передней проекции:
а) острое течение: локальное накопление РФП в верхних легочных полях;
б) подострое течение: умеренное диффузное накопление РФП по всем легочным полям, преимущественно справа;
в) хроническое течение: выраженное диффузное накопление РФП по всем легочным полям

Таблица 5. КТВР-морфологические признаки ДТЛ в зависимости от генеза и характера течения

Генез ДТЛ	Характерные изменения	Варианты течения		
		Острое (n = 12)	Подострое (n = 21)	Хроническое (n = 45)
Гематогенный	паренхимы легких	очаги низкой плотности, центрилобулярные, в верхних отделах легких; снижение плотности визуализируемых при КТ структур	ацинозные полиморфные очаги	полиморфные очаги с кальцинацией, утолщения интерстиция, эмфизема, «мозаичная перфузия»
	сосудов	периваскулярная инфильтрация	симптом «питающего сосуда»	проксимальная и дистальная вазоконстрикция, вазодилатация
	бронхов	редкая перибронхиальная инфильтрация	единичные перибронхиальные очаги	бронхиоло-бронхоэктазы проксимальных отделов
	плевры	инфильтрация листков плевры и экстраплевральной клетчатки	уплотнение, втяжение листков плевры	плевропульмональные тяжи, массивные сращения
	ВГЛУ	увеличение со II по XII гр., однородная структура	увеличение со II по XII гр., неоднородная структура	увеличение со II по IV гр., однородная структура, наличие кальцинатов
Лимфогенный	паренхимы легких	очаги низкой плотности ацинозные в интерстиции в/с/н отделах легких	симптом «lymphangoitis circumscripta»	полиморфные очаги в утолщенном интерстиции, эмфизема, «мозаичная перфузия»
	сосудов	интерстициальная инфильтрация	интерстициальная инфильтрация, очаги	проксимальная, вазоконстрикция, вазодилатация
	бронхов	перибронхиальная инфильтрация	очаги в аксиальном интерстиции	бронхиоло-бронхоэктазы проксимальных отделов
	плевры	инфильтрация плевры и экстраплевральной клетчатки	уплотнение, втяжение листков плевры	локальные плевропульмональные тяжи, сращения
	ВГЛУ	увеличение с IV по VI гр., однородная структура	увеличение со II по XII гр., неоднородная структура	увеличение со II по XII гр., однородная структура, наличие кальцинатов
Бронхогенный	паренхимы легких	очаги низкой плотности, эндобронхиальные, в средних и нижних отделах легких	дискретные эндобронхиальные очаги	группы полиморфных эндобронхиальных очагов эмфизема, «мозаичная перфузия»
	сосудов	редкая периваскулярная инфильтрация	единичные периваскулярные очаги	дистальная вазоконстрикция, вазодилатация
	бронхов	эндобронхиальные очаги	симптом «дерево в почках»	бронхиоло-бронхоэктазы проксимальных и дистальных отделов
	плевры	редко – инфильтрация экстраплевральной клетчатки	уплотнение, втяжение листков плевры	редко – локальные плевропульмональные тяжи, сращения
	ВГЛУ	–	увеличение со II по VII гр., неоднородная структура	увеличение с III по VI гр., однородная структура, наличие кальцинатов

КТ проявления различных форм диссеминаций туберкулезной этиологии при проведении современной терапии требует достоверной дифференциации процессов гематогенного, лимфогенного и бронхогенного генеза.

КТВР-морфологические признаки ДТЛ в зависимости от генеза и характера течения, проанализированные и представленные в табл. 5 и рисунках 3–5, свидетельствуют о том, что данный метод обладает наибольшими возможностями, позволяющими определить характерные дифференциально-диагностические признаки различных вариантов течения ДТЛ.

Анализ результатов радионуклидного исследования с применением ^{99m}Tc-технетрила не выявил при ДТЛ существенных отличий активности процесса в легком в зависимости от генеза легочной диссеминации. Вместе с тем при остром, подостром, и хроническом течении отмечена различная степень поглощения РФП ^{99m}Tc-технетрила, что указывает на разную активность метаболизма в рентгеноморфологическом субстрате (очаге) в зависимости от фазы процесса. Это обусловлено в большей степени разной зрелостью клеток мононуклеарно-макрофагального ряда, чем характером клинического

течения [7]. Интенсивность накопления РФП ^{99m}Tc-технетрила соответствовала активности воспаления как зоны инфильтрации легочной ткани, так и паренхимы лимфатических узлов независимо от их размеров (рис. 6).

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что в группе наблюдаемых больных с впервые выявленным ДТЛ у 39,7% больных была зарегистрирована МЛУ возбудителя, пре-ШЛУ и ШЛУ, у 42,3% – полиморбидность. Средний возраст мужчин составлял 36 лет, а женщин – 32 года. Преобладали больные с хроническим и подостро текущим ДТЛ (57,7 и 26,9% соответственно), что свидетельствует о поздней диагностике туберкулеза. Диагноз ДТЛ был установлен по обращению – в 84,3% случаев, а в 15,7% случаев – при диспансеризации и/или при проверочных флюорографических исследованиях. Клинические проявления различных вариантов течения ДТЛ были очень схожими и характеризовались наличием синдрома интоксикации при остром течении в 100% случаев, а при подостром и хроническом – в 76 и 73% случаев соответственно.

Иммунологические тесты – и кожные, и серологический – были малоинформативны при остром течении заболевания, но при подостром и хроническом течении ДТЛ эти тесты обретают высокую диагностическую значимость, причем количественный метод ИФА зарекомендовал себя наиболее предпочтительным в диагностике активного туберкулеза [2].

КТВР-диагностика различных форм ДТЛ, топический анализ получаемых МСКТ изменений, определение активности и распространенности туберкулезной диссеминации в легких при применении РНД способствуют более ранней диагностике заболевания, оптимизируют дифференциальную диагностику и облегчают определение тактики лечебных мероприятий в отношении данной группы больных.

Литература

1. Авдиенко В.Г., Бабаян С.С., Гусева А.Н. и др. Количественные, спектральные и серодиагностические характеристики антимикобактериальных IgG, IgM и IgA антител у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 10. – С. 47-55.

2. Гергерт В.Я., Еремеев В.В., Лядова И.В. и др. Проблемы иммунодиагностики при туберкулезе // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – №1. – С. 5-14.

3. Демихова О.В., Карпина Н.Л., Лепеха Н.Л. и др. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2012. – № 11. – С. 15-21.

4. Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Сигаев А.Т. Лучевая диагностика интерстициальных болезней легких // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2000. – № 2. – С. 9-17.

5. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 8. – С. 15-19.

6. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебное пособие в двух томах / Пер. с англ. под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора, – М.: МЕД пресс-информ, 2006. – 416 с.

7. Сигаев А.Т., Перфильев А.В. Достижения и перспективы развития радионуклидных исследований во фтизиатрии и пульмонологии // Проблемы туберкулеза. – 2001. – № 7. – С. 31-32

8. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей / Под ред. А.Э. Эргешова. – М., 2017. – 523с.

9. Global Tuberculosis Report, 2018 // [Электронный ресурс]. URL: 9. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/ (Дата обращения: 01.04.2019).

10. Stern T.J., Swenson S.J., Hartman T.E., Frank M.S. CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes // Am. J. Roentgenol. – 1995. – Vol. 165. – P. 813-816.

Сведения об авторах

Амансахедов Расул Бердиевич *– старший научный сотрудник клинико-диагностического отдела ФГБНУ «Центральный научный исследовательский институт туберкулеза», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел. +7 (926) 275-51-89
e-mail: rasul. amansahedov@mail.ru

Демихова Ольга Владимировна *– советник директора ФГБНУ «Центральный научный исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
e-mail: cniit@ctri.ru

Дмитриева Людмила Ильинична *– врач-рентгенолог ФГБНУ «Центральный научный исследовательский институт туберкулеза», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
e-mail: cniit@ctri.ru

Шергина Елена Александровна *– врач функциональной диагностики ФГБНУ «Центральный научный исследовательский институт туберкулеза», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
e-mail: cniit@ctri.ru

Лепеха Лариса Николаевна *– заведующий отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научный исследовательский институт туберкулеза», доктор биологических наук*
Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
e-mail: cniit@ctri.ru

Сигаев Анатолий Тихонович *– главный научный сотрудник ФГБНУ «Центральный научный исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
e-mail: cniit@ctri.ru

Эргешов Атаджан Эргешович *– директор ФГБНУ «Центральный научный исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел. 8 (499) 785-90-19
e-mail: cniit@ctri.ru

УДК 616.2-002.182–07-08

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА САРКОИДОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Г.Л. Бородина

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

EPIDEMIOLOGY, CLINIC AND DIAGNOSTICS OF SARCOIDOSIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

H.L. Baradzina

Статья посвящена анализу структуры заболеваемости, инвалидности, особенностей диагностики и клинического течения саркоидоза. С 1977 по 2012 год заболеваемость саркоидозом в Республике Беларусь увеличилась в 6,2 раза и достигла уровня 8,0 на 100 тыс. населения (с 2013 года сведения о заболеваемости саркоидозом не включались в перечень обязательной отчетности фтизиатрической службы). Согласно прогнозу, в 2019 году заболеваемость достигнет уровня 10,2 ± 0,34 на 100 тыс. населения. Показатель первичной инвалидности ежегодно снижается на 2,4% в год. В белорусской популяции превалируют пациенты с мало- и бессимптомным течением саркоидоза (80,2% в 2005–2015 гг.). Доминирует II стадия саркоидоза (76%, p = 0,002). Внелегочные проявления саркоидоза диагностируют в 15,7% случаев. Разработан алгоритм диагностики саркоидоза с включением в программу обследования новых критериев прогнозирования (уровень общего липидного фосфора в индуцированной мокроте менее 90,5 мкмоль Р/л) в сочетании с длиной дистанции в 6-минутном тесте с ходьбой менее 425 м) и активности заболевания (уровень ФНО-а в индуцированной мокроте более 70 нг/мл).

***Ключевые слова**: саркоидоз, эпидемиология, внелегочные проявления, диагностика*

The article is devoted to the analysis of the structure of morbidity, disability, diagnostic features and clinical course of sarcoidosis. From 1977 to 2012 the incidence of sarcoidosis in the Republic of Belarus increased 6.2 times and reached a level of 8.0 per 100,000 population (since 2013, information on the incidence of sarcoidosis has not been included in the list of mandatory reporting of TB services). In 2019 the incidence rate will reach the level of 10.2 ± 0.34 per 100,000 populations according to the forecast. The primary disability rate is reduced by 2.4% per year. The patients with a minor and asymptomatic course of sarcoidosis prevail in Belarusian population (80.2% in 2005–2015). Stage II of sarcoidosis dominates (76%, p = 0.002). Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis are diagnosed seldom (15.7% of cases). An algorithm for sarcoidosis diagnosing has been developed with the inclusion of new prediction criteria in the survey program (total lipid phosphorus level in induced sputum < 90.5 μmol P / L) in combination with a 6-minute walk distance < 425 m) and disease activity (level of tumor necrosis factor-a in induced sputum > 70 ng/ml).

***Key words**: sarcoidosis, epidemiology, extrapulmonary manifestations, diagnostics*

Введение

Несмотря на активное проведение научных исследований, саркоидоз является одним из тех немногих заболеваний, этиология которых остается неизвестной [8, 9]. Прежде саркоидоз считался редким заболеванием, а в настоящее время заболеваемость им во всем мире быстро растет, что нельзя объяснить только улучшением его диагностики [6, 13]. Хотя сведения по распространенности заболевания в различных регионах мира достаточно обширны, в научной медицинской литературе встречаются лишь единичные данные об уровне инвалидности вследствие саркоидоза.

Полиморфизм клинической симптоматики саркоидоза приводит к частым диагностическим ошибкам, однако задача разработки эффективных неинвазивных способов диагностики, прогнозирования и оценки активности саркоидоза все еще остается нерешенной [7, 10, 11, 12]. Эффективные общепризнанные лабораторные диагностические критерии отсутствуют, а методы морфологической верификации являются в большинстве случаев сложными методиками, сопряженными с риском побочных эффектов и осложнений [2, 3, 7, 13].

Единой системы оказания медицинской помощи пациентам с саркоидозом не разработано [4, 5]. В Республике Беларусь изменение системы диспансерного наблюдения с переводом пациентов с саркоидозом под наблюдение участковых терапевтов произошло в 2013 году, и проблема диагностики и лечения саркоидоза с позиции врача-терапевта остается недостаточно изученной.

Цель исследования

Оценка динамики эпидемических показателей и клинического течения саркоидоза органов дыхания в Республике Беларусь, а также возможности оптимизации его диагностики.

Материалы и методы исследования

Проведено рандомизированное исследование на базе клиники ГУ «Республиканский НПЦ пульмонологии и фтизиатрии» (г. Минск) с 1996 по 2015 год, в которое были включены 678 пациентов с саркоидозом органов дыхания (в том числе сочетанным с поражением других органов и систем), из которых 400 были обследованы проспективно (средний возраст –

35,2 ± 5,9 лет; мужчин 46,5%, женщин 53,5%). Анализ эпидемиологических показателей проводили на основании данных официальной статистики, а анализ динамики первичной инвалидности вследствие саркоидоза – на основании государственного реестра Республики Беларусь «Инвалидность».

Уровень общего липидного фосфора (ОЛФ) сурфактанта в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) был определен у 98 пациентов, в том числе у 54 – при разработке критерия прогнозирования, а в индуцированной мокроте (ИМ) – у 72 пациентов (в том числе у 60 – при разработке метода прогнозирования). Фосфолипидные фракции сурфактанта разделяли методом тонкослойной хроматографии. Количественное определение ФНО-α в БАЛЖ (у 98 чел.) и ИМ (у 50 чел.) проводили методом твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ELISA).

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии («DexaScanDX-10») у 51 пациента с саркоидозом (35,9 ± 4,8 лет; 22 женщины и 29 мужчин) без поражения костно-суставного аппарата, сопутствующих эндокринных заболеваний, никогда не принимавших системные глюкокортикоиды, в сравнении с контрольной группой практически здоровых лиц (53 чел.). Путем тестирования исключали семейные, анамнестические и связанные с образом жизни факторы риска остеопороза. На основе лабораторных исследований исключали влияние на МПКТ гормонов щитовидной, паращитовидной желез, надпочечников и биохимических параметров.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета программ для медико-биологических исследований Statistica 6.0 и Biostat. Рассчитывались показатели относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ) и χ^2, вычисляли коэффициент корреляции (*r*) Пирсона. Использовали кластерный и ROC-анализ.

Результаты исследования

Анализ эпидемиологических данных

С 1977 по 2012 год заболеваемость саркоидозом в Республике Беларусь увеличилась в 6,2 раза (с 1,3 до 8,0 на 100 000 населения). В период 2010–2012 гг. ежегодно в Беларуси диагностировалось более 750 случаев саркоидоза. Рост заболеваемости с 1977 по 2012 год составил 515% при среднегодовом темпе прироста с 1996 года – 5,6% (с 2013 года сведения о заболеваемости саркоидозом не включались в перечень обязательной отчетности фтизиатрической службы). Согласно прогнозу, в 2019 году заболеваемость достигнет уровня 10,2 ± 0,34 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Динамика структуры заболеваемости заключается в увеличении доли лиц женского пола с 53,4 ± 2,4% в 1997–2004 гг. до 61,2 ± 4,9% в 2005–2012 гг., городских жителей – с 64,8 ± 2,1% до 72,1 ± 4,3% и повышении среднего возраста пациентов с 27,3 ± 3,2 до 34,2 ± 4,7 лет. У мужчин максимальный уровень заболеваемости наблюдается в 25–34 года, а у женщин – в 35–44 года, причем доля лиц старше 44 лет среди женщин составляет 26,8 ± 1,6% (рис. 2).

Следует указать, что в 1970–1978 гг., по данным Борисевич Г.А., 1979 [1], саркоидоз был характерен только для лиц молодого возраста с пиком заболеваемости в среднем в 25 лет, а у лиц старше 44 лет саркоидоз не регистрировали. При этом незначительно преобладали лица мужского пола (53%).

В рамках настоящего исследования впервые проведена оценка динамики первичной и общей **инвалидности вследствие саркоидоза**, определены ее наиболее частые причины, изучена структура первичной инвалидности у пациентов разного пола и возраста. Уровень инвалидности вследствие саркоидоза в Республике Беларусь низкий, за период исследований ежегодно от 2,53 до 0,35% общего числа вновь выявленных пациентов с саркоидозом теряли трудоспособность,

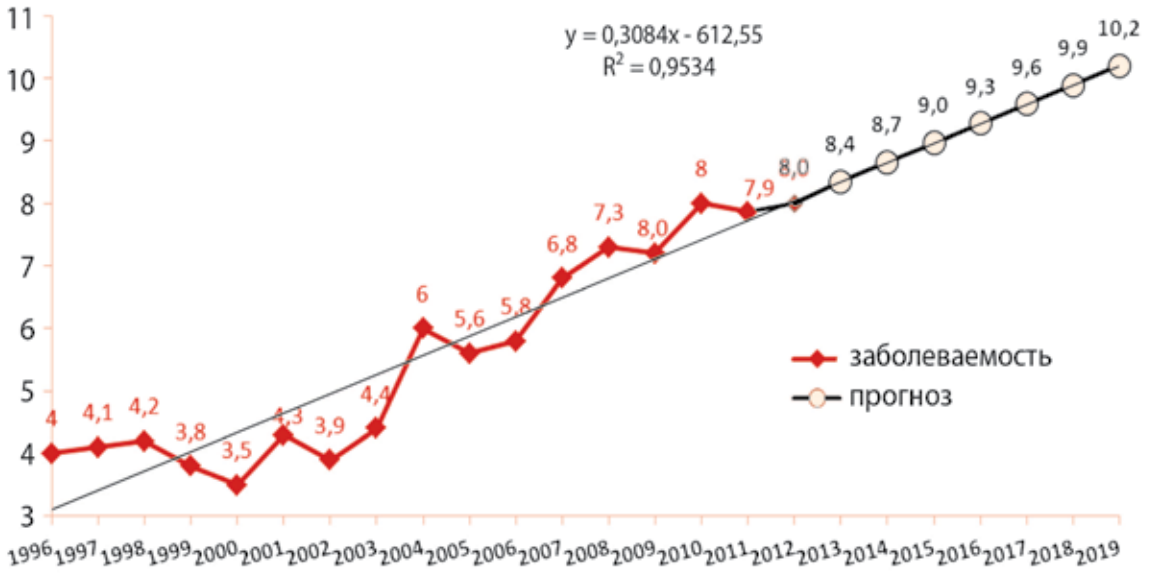


Рис. 1. Прогноз заболеваемости саркоидозом в Республике Беларусь до 2019 года (на 100 тыс. населения)

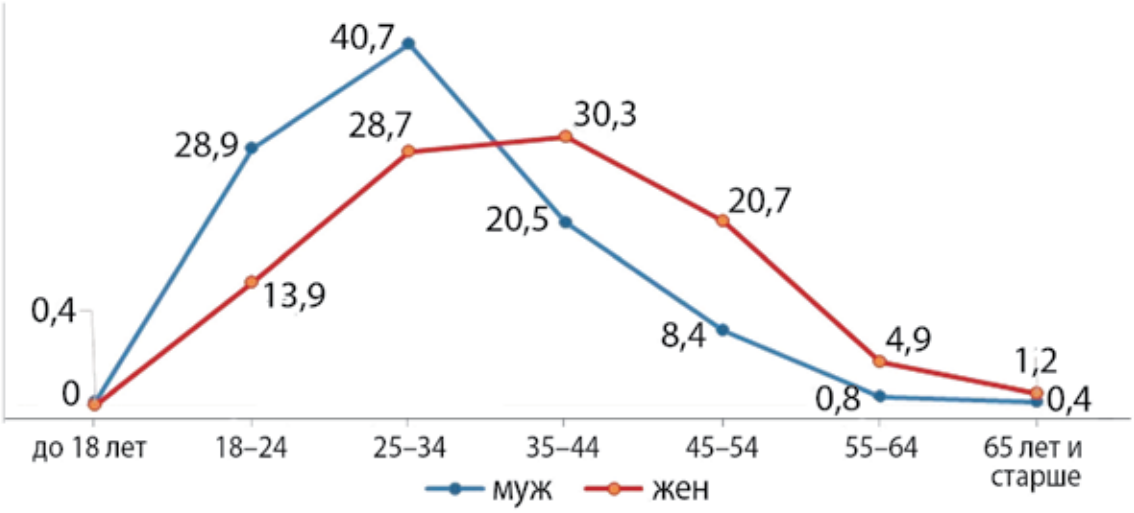


Рис. 2. Заболеваемость саркоидозом в зависимости от пола и возраста в 2012 году (доля больных данного пола в %)

преимущественно вследствие развития грубого фиброза легочной ткани и прогрессирующей дыхательной недостаточности. Доля инвалидов I–II группы вследствие саркоидоза составила 54,7%. В настоящее время случаи инвалидности вследствие саркоидоза являются единичными. Несмотря на ежегодный рост заболеваемости, показатель первичной инвалидности снижается на 2,4% в год, а общей инвалидности – в 1,8 раза, что свидетельствует об отсутствии прямой зависимости от эпидемиологических факторов и отражает эффективность современных диагностических и лечебно-реабилитационных подходов. Большинство (более 80%) впервые признанных инвалидами были трудоспособного возраста. Средний возраст пациента, впервые признанного инвалидом вследствие саркоидоза, повысился с 40,2 до 45,3 лет за период исследований, что также подтверждает эффективность новой лечебно-диагностической и реабилитационной тактики.

Клиническое течение саркоидоза

В белорусской популяции превалируют пациенты с мало- и бессимптомным течением саркоидоза (84,3% в 1996–2004 гг. и 80,2% в 2005–2015 гг.), но доля пациентов с бессимптомным течением заболевания уменьшилась на 9,4% ($p = 0{,}04$). Синдром Лефгрена наблюдали в основном при I стадии саркоидоза (17,8%). Применение компьютерной томографии, визуализирующей мелкоочаговую диссеминацию в легких, находящуюся за пределами диагностических возможностей рентгенографии, изменило представление о преобладающей стадии саркоидоза: в 1996–2004 гг., наиболее частой считалась I стадия (44,3%), а теперь доминирует II стадия саркоидоза (76%, $p = 0{,}002$) (рис. 3).

В Республике Беларусь **внелегочные проявления саркоидоза** диагностируют в 15,7% случаев, причем преобладают (84%) поражения кожи и периферических лимфатических узлов, тогда как поражение саркоидозом нервной системы, почек, мышц, костей является чрезвычайно редко. Модификация протокола обследований за счет включения ультразвукового исследования органов брюшной полости, оценки уровня кальция в крови и моче, рентгенографии кистей и консультаций врачей-специалистов позволила повысить выявление внелегочных проявлений в 1,5 раза, преимущественно за счет диагностики поражения селезенки ($p = 0{,}005$), печени ($p < 0{,}001$) и глаз ($p = 0{,}026$). Саркоидоз с внелегочными проявлениями наблюдали в основном при II–III стадиях внутригрудного процесса (75,3% случаев), он характеризуется склонностью к рецидивам ($p < 0{,}001$), прогрессирующему течению ($p = 0{,}008$), редкому развитию синдрома Лефгрена ($p = 0{,}010$) и выявляется преимущественно при обращении за медицинской помощью (67,8% случаев, $p < 0{,}001$).

Впервые проведен ретроспективный анализ поражений сердца при саркоидозе в белорусской популяции (278 пациентов с саркоидозом в возрасте до 45 лет без сопутствующих заболеваний сердца). Из 111 пациентов (39,9%), у которых имелись кардиалгии, нарушения ритма и проводимости или эхографические признаки поражения сердца, 20 пациентов были проспективно дообследованы (перфузионная сцинтиграфия, магнитно-резонансная или позитронно-эмиссионная томография), и у пяти из них были диагностированы признаки саркоидоза сердца. После системной терапии глюкокортикоидами изменения уменьшились или исчезли. У пациентов с морфологически подтвержденным саркоидозом наличие нарушений проводимости ($p = 0{,}005$) и желудочковой экстрасистолии ($p = 0{,}014$) (при исключении других кардиологических заболеваний) указывает на высокую вероятность поражения сердца, что может использоваться в качестве диагностических критериев при скрининге саркоидоза сердца и позволяет существенно ограничить круг пациентов, которым необходимо проведение сложных и дорогостоящих диагностических методик (табл. 1).

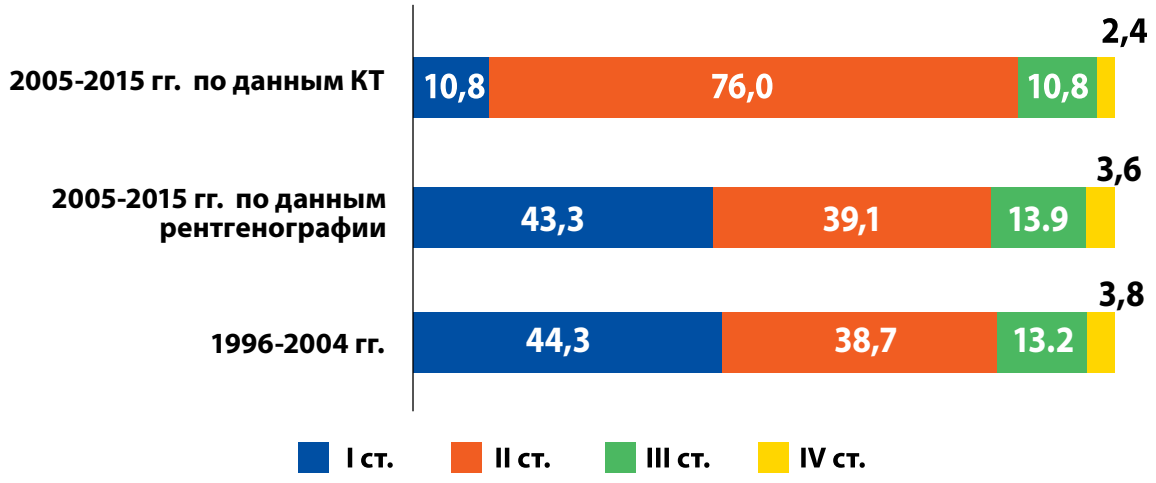


Рис. 3. Структура стадий саркоидоза органов дыхания по данным различных методов визуализации в Республике Беларусь за период 1996–2015 гг. (доля больных в %)

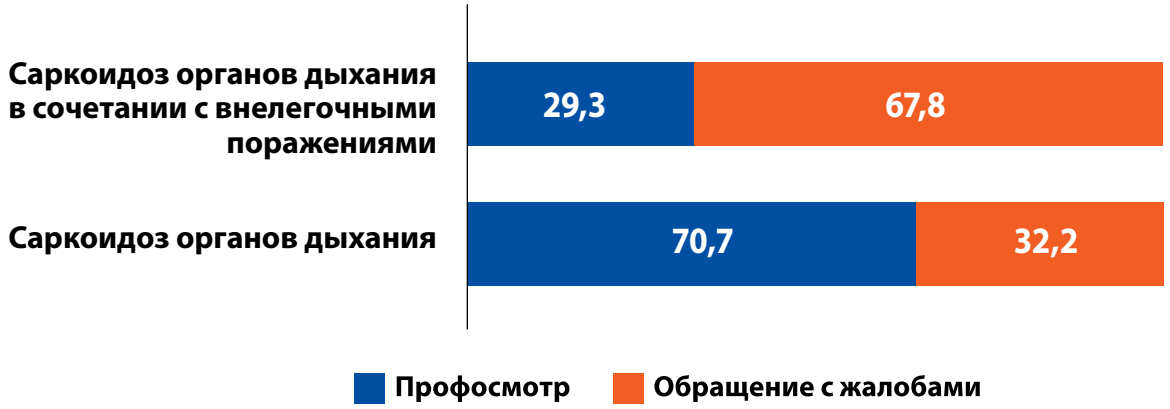


Рис. 4. Методы выявления пациентов с саркоидозом органов дыхания и саркоидозом с внелегочными проявлениями (доля больных в %)

Таблица 1. Критерии для скрининга саркоидоза сердца

Критерии	Наличие саркоидоза сердца		ОШ наличия саркоидоза сердца / 95%ДИ	*p*
	есть (*n* = 5)	нет (*n* = 15)		
Нарушение проводимости	4	1	56,0 / 2,8–1109,5	0,005
Желудочковая экстрасистолия	5	2	26,0 / 1,8–367,7	0,014
Наличие других внелегочных поражений	1	1	3,5 / 0,2–69,3	0,447
Кардиалгии	4	4	11,0 / 0,9–130,3	0,109

Таблица 2. Пути выявления больных саркоидозом

Пути выявления саркоидоза	Период наблюдений				*p*
	1996–2004 гг. (*n* = 220)		2005 – 2014гг. (*n* = 180)		
	абс.	*%*	*абс.*	*%*	
Профилактические осмотры	139	63,2	118	65,6	0,698
Обращение к участковому терапевту	74	33,6	45	25,0	0,105
Обращение к узким специалистам	7	3,2	17	9,4	0,016

Основным методом выявления саркоидоза в Республике Беларусь остается профилактическое флюорографическое обследование, что связано с высоким охватом населения профилактическими осмотрами (в среднем 75%). Усиление роли «узких» специалистов в выявлении заболевания свидетельствует о повышении уровня знаний врачей о саркоидозе как о системном заболевании (табл. 2). В то же время саркоидоз с внелегочными проявлениями (СВнП) в 2,2 раза чаще выявляли при обращении за медицинской помощью ($p < 0,001$) (рис. 4).

Анализ отдаленных результатов наблюдения показал, что реактивации саркоидоза имели место у 37,3 ± 4,1% пациентов (в т. ч. обострения – у 28,0%). 92% реактиваций саркоидоза наблюдали в течение первых пяти лет после диагностики с максимумом в конце первого – начале второго года наблюдения

(58% случаев) (рис. 5). Анализ показал, что экспансия саркоидоза на паренхиму легких (p = 0,011) и применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) (p = 0,019) ассоциированы с частотой обострений, но не связаны с частотой поздних рецидивов (табл. 3).

Таблица 3. Обострения и рецидивы саркоидоза при разных стадиях и методах лечения

	Количество обострений			Количество рецидивов		
	абс.	*%*	*p*	*абс.*	*%*	*p*
Стадия саркоидоза						
I (n = 81)	13	16,1	0,011	10	12,4	0,216
II–IV (n = 319)	99	31,0		27	8,5	
Лечение системными ГКС						
Проведено (n = 76)	31	40,8	0,019	11	14,5	0,103
Не проведено (n = 324)	81	25,0		25	7,7	

В то же время риск рецидивов ассоциируется с малосимптомным течением (p < 0,001; относительный риск (ОР) – 14,36 ± 1,005) (табл. 4 и 5).

За 2004–2014 гг. число реактиваций саркоидоза в Республике Беларусь снизилось на 52,9% по сравнению с периодом 1996–2003 гг. (p < 0,001), что в определенной мере можно расценивать как следствие внедрения новых лечебно-диагностических и реабилитационных подходов, приведших к сокращению использования системных ГКС.

Диагностика саркоидоза

Анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) показал, что при саркоидозе отмечаются как количественные, так и качественные изменения состава сурфактанта: снижение содержания фосфолипидов (на 25,5 мкМ Р/л по сравнению с контролем; p < 0,001) и нарушение соотношения фосфолипидных фракций. Высокая корреляция (r = 0,98; p < 0,001) между содержанием фосфатидилхолина и общего липидного фосфора (ОЛФ) позволила использовать последний для суждения о количестве фосфолипидов в целом. Содержание ОЛФ в индуцированной мокроте при саркоидозе было снижено, по сравнению с контролем, более чем в два раза (p < 0,05) и коррелировало с его уровнем в БАЛЖ (r = 0,72). Не было отмечено существенных различий в содержании фосфолипидов между пациентами разного возраста, с разными формами заболевания, а также курящими и некурящими. В то же время обнаружено, что содержание фосфолипидов статистически значимо различалось в группах пациентов с нормальной вентиляционной функцией легких и при наличии нарушений функции внешнего дыхания (ФВД). Для пациентов со снижением ФВД был характерен более низкий уровень ОЛФ, чем у пациентов с нормальной вентиляционной функцией. Было сделано предположение, что уровень ОЛФ сурфактанта может обладать прогностической значимостью. Для проверки этой гипотезы проведен анализ течения заболевания у пациентов с различным уровнем ОЛФ в индуцируемой мокроте (ИМ). Обследованы 60 длительно наблюдавшихся (4,8 ± 0,7 года) после установления диагноза пациентов с саркоидозом органов дыхания (средний возраст – 34,3 ± 6,5 года, 95%ДИ 19,5–43,8 года). Учитывались случаи реактивации, динамика клинико-функциональных и рентгенологических данных, длительное применение системных ГКС, трудоспособность. На основе данных критериев были сформированы две группы: с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза. У пациентов с благоприятным течением уровень ОЛФ в ИМ был в два раза выше (124,3 ± 24,4 и 68,6 ± 12,9 мкмоль Р/л, p < 0,05) (рис. 6).

Рис. 5. Реактивация саркоидоза в разные сроки после установления диагноза (доля больных в %)

С целью разработки неинвазивного метода прогнозирования течения саркоидоза были отобраны для анализа следующие

Таблица 4. Количество реактиваций при различном течении саркоидоза

Течение саркоидоза	Количество обострений				Количество рецидивов			
	абс.	*%*	*p*		*абс*	*%*	*p*	
Острое (n = 156)	9	5,8	0,305		3	1,9	< 0,001	
Малосимптомное (n = 170)	16	9,4		0,115	33	19,4		< 0,001
Бессимптомное (n = 74)	2	2,7			1	1,4		

Таблица 5. Относительный риск развития рецидивов при различном характере начала саркоидоза

Показатели	1. Острое (n = 156)	2. Малосимптомное (n = 170)	3. Бессимптомное (n = 74)
Количество рецидивов	3	33	1
ОР 1-2, 95% ДИ	0,099±0,593; 0,031-0,317		
ОР 2-3, 95% ДИ		14,365±1,005; 2,001-103,073	

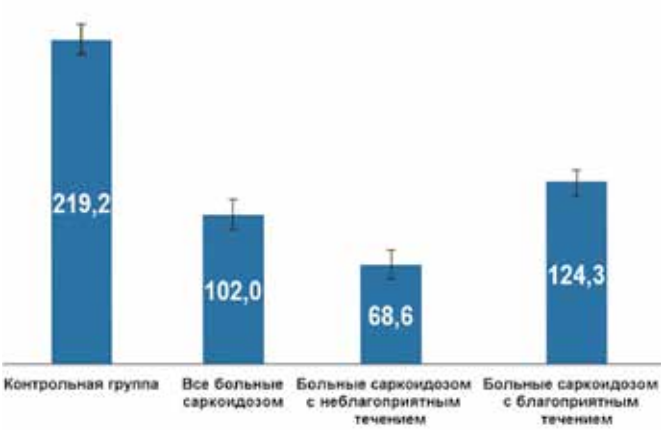


Рис. 6. Содержание общего липидного фосфора (мкмоль Р/л) в индуцированной мокроте при различном характере течения саркоидоза

параметры: уровень ОЛФ в ИМ, значение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), длина дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (6 МТ), наличие респираторных симптомов. Наиболее значимыми оказались уровень ОЛФ и длина дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой ($p < 0,05$). Содержание ОЛФ в ИМ менее 90,5 мкмоль Р/л является прогностически неблагоприятным критерием. При превышении этого значения следует дополнительно провести 6 МТ: если пройденная пациентом дистанция превысит 425 м, то прогноз саркоидоза благоприятный, а если окажется менее 425 м, то неблагоприятный. Эффективность метода прогнозирования была проверена в экзаменационной группе из 12 пациентов. Диагностическая чувствительность, специфичность и предсказательная ценность отрицательного результата теста составили 80,0, 85,7 и 83,3% соответственно.

Для проверки гипотезы, что содержание ФНО-α в ИМ может служить маркером активности саркоидоза, проведен кластерный анализ (метод k-средних). Были отобраны параметры, потенциально способные характеризовать активность саркоидоза: уровни ФНО-α в индуцированной мокроте, СРБ, наличие неспецифических и респираторных симптомов, лимфопения. Максимально значимым оказался уровень ФНО-α, что позволило разработать новый подход к диагностике активности саркоидоза, основанный на определении пограничного значения ФНО-α в ИМ. Результаты дисперсионного анализа (F-критерий) для всех пяти переменных представлены в таблице 6.

Эффективность данного критерия (ФНО-α в ИМ > 70,0 нг/мл) проверена в экзаменационной группе из 20 пациентов с исходно неясной активностью саркоидоза. Выявлена его высокая диагностическая чувствительность (88,2%) и специфичность (100%) в качестве суррогатного неинвазивного биомаркера активности заболевания.

Таблица 6. Результаты дисперсионного анализа для полученных кластеров активности саркоидоза

Переменные (шкалы теста)	F	p
Уровень ФНО-альфа в ИМ	111,8	< 0,0001
СРБ	34,8	< 0,0001
Неспецифические симптомы	57,2	< 0,0001
Респираторные симптомы	2,7	0,1
Лимфопения	7,0	0,01

Изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при саркоидозе

У пациентов с саркоидозом выявлен дефицит костной массы губчатого (на 13,7%) и компактного вещества (на 17,1%) костей предплечья по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), хотя остеопороз выявлен не был ни в одном случае. Значимых различий между пациентами разного пола и с разными стадиями заболевания не было. Степень снижения МПКТ ассоциировалась с уменьшением ЖЕЛ ($r = 0,750$). С целью определения порогового значения ЖЕЛ, при котором МПКТ резко снижается, использовали ROC-анализ (площадь под кривой равна 0,837, что соответствует очень хорошему качеству классификатора). Пороговое значение ЖЕЛ (69,5%) получено при чувствительности, равной 93%, и специфичности, равной 84%.

Так как снижение МПКТ было выявлено и в отсутствии нарушений ФВД, сделано предположение, что на уровень МПКТ оказывают влияние и другие факторы. Обнаружены отрицательные корреляционные связи между показателями МПКТ и уровнями ИЛ-6 ($r = - 0,631$) и ФНО-α в БАЛЖ ($r = - 0,640$) (рис. 7).

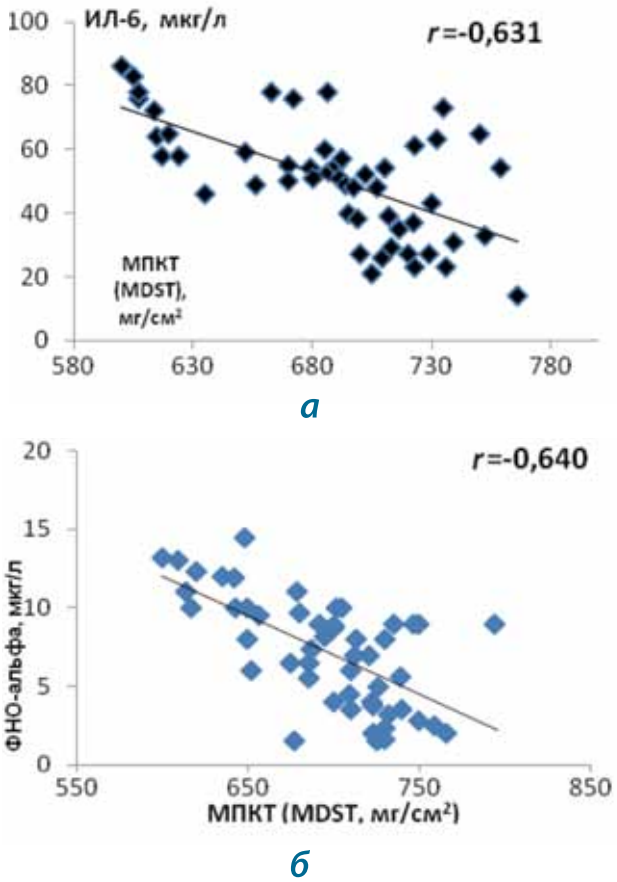


Рис. 7. Корреляционные связи между уровнями ИЛ-6 (а) и ФНО-альфа в БАЛЖ (б) и МПКТ (BMD-MDST, мг/см²) у больных саркоидозом

Чтобы определить пороговое значение уровня цитокинов, при котором МПКТ резко снижается, был использован ROC-анализ, который позволил рассчитать эти критерии (ФНО-α > 2,4 мкг/л, ИЛ-6 > 30,0 мкг/л) (рис. 8).

Таким образом, высокие уровни провоспалительных цитокинов в БАЛЖ (ФНО-α более 2,4 мкг/л, ИЛ-6 более 30,0 мкг/л) и ЖЕЛ менее 70% можно рассматривать как дополнительные факторы риска остеопороза наряду с исходно низкой массой тела, приемом системных ГКС, отказом от молочных продуктов, низкой физической активностью, злоупотреблением кофе и т.д.

Разработка диагностического алгоритма при саркоидозе

На основе проведенных исследований разработан алгоритм, который в настоящее время используется при диагностике саркоидоза в Республике Беларусь. Его внедрение способствовало улучшению диагностики саркоидоза и повышению частоты морфологической верификации диагноза (рис. 9).

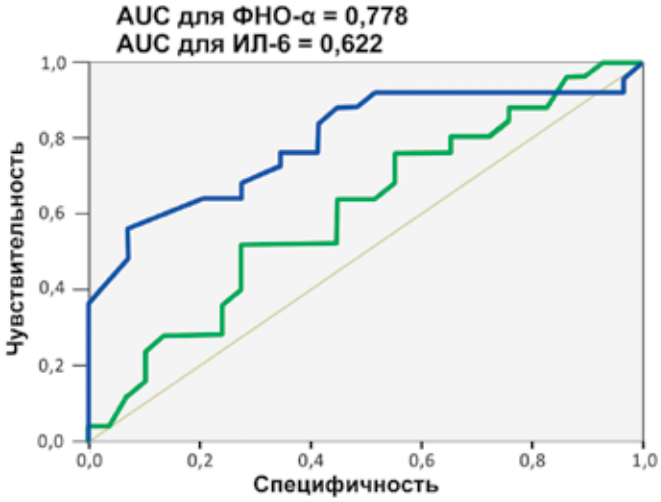


Рис. 8. ROC-кривая зависимости между уровнями ФНО-альфа, ИЛ-6 (БАЛЖ) и МПКТ (BMD-MDST, мг/см²) при саркоидозе

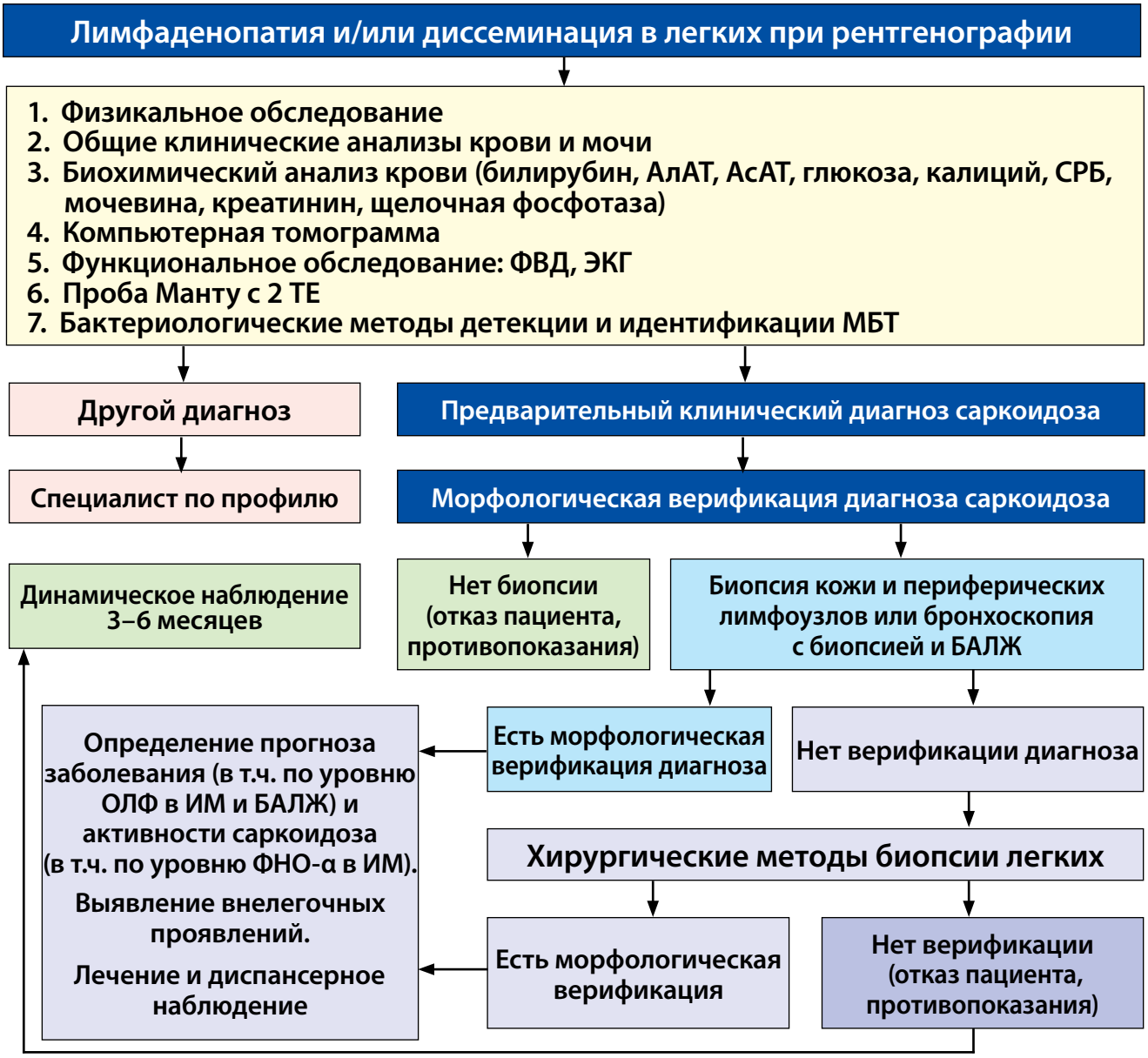


Рис. 9. Алгоритм диагностики саркоидоза

Выводы

1. Саркоидоз в Республике Беларусь является достаточно распространенным заболеванием с тенденцией к дальнейшему росту. Среди пациентов преобладают женщины (59,4%), средний возраст составляет 34,2 ± 4,7 лет и постепенно увеличивается, особенно среди женщин. Уровень первичной инвалидности вследствие саркоидоза не находится в прямой зависимости от эпидемиологических факторов, а снижается на 2,4% в год.

2. В белорусской популяции саркоидоз характеризуется преобладанием II стадии (76,0%), мало- и бессимптомного течения (80,2% случаев) и в 15,7% случаев сочетается с внелегочными проявлениями. Поражение паренхимы легких и использование системных глюкокортикоидов ассоциированы с обострениями саркоидоза, а исходно малосимптомное течение можно рассматривать как предиктор поздних рецидивов.

3. Анализ содержания ФНО-α и общего липидного фосфора сурфактанта в индуцированной мокроте позволяет с высокой диагностической чувствительностью (88,2–80,0%) и специфичностью (100,00–85,7%) установить активность гранулематозного процесса и прогнозировать его течение.

4. Саркоидоз органов дыхания сопровождается дефицитом костной массы губчатого (на 13,7%) и компактного вещества (на 17,1%), степень которого пропорциональна снижению жизненной емкости легких и повышению активности гранулематозного воспалительного процесса.

Литература

1. *Борисевич Г.А. Саркоидоз органов дыхания в Белорусской ССР (вопросы эпидемиологии, клиники, дифференциальной диагностики с туберкулезом и лечения): Автореф. дис. … канд. мед наук. – Минск, 1979. – 24 с.*
2. *Борисов С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 4. – С. 4-8.*
3. *Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации // РМЖ. – 2014. – № 5. – С. 356-360.*
4. *Листопадова М.В. Совершенствование условий мониторинга больных саркоидозом в условиях амбулаторно-стационарного наблюдения: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2015. – 22 с.*
5. *Петров Д.В., Овсянников Н.В., Кононенко А.Ю. Результаты внедрения «Порядка оказания медицинской помощи больным саркоидозом» в городе Омске // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 2. – С. 43-486.*
6. *Саркоидоз органов дыхания / В.К. Гаврисюк [и др.]. – Киев, 2015. – 192 с.*
7. *ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on sarcoidosis // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 736-755.*
8. *Baughman R.P., Culver D.A., Judson M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – N. 5. – P. 573-581.*
9. *Chen E.S., Moller D.R. Sarcoidosis – scientific progress and clinical challenges // Nature reviews. Rheumatology. – 2011. – Vol. 7. – N. 8. – P. 457-467.*
10. *Miliauskas S., Zemaitis M., Sakalauskas R. Sarcoidosis – moving to the new standard of diagnosis // Medicina. – 2010. – Vol. 46. – N. 7. – P. 443-446.*
11. *Morgenthau A.S., Iannuzzi M.C. Recent advances in sarcoidosis // Chest. – 2011. – Vol. 139. – N. 1. – P. 174-182.*
12. *Pulmonary manifestations of sarcoidosis / R.P. Baughman [et al.] // Presse medicale. – 2012. – Vol. 41. – N. 6, pt. 2. – P. 289-302.*
13. *Sarcoidosis – a clinically orientated review / M. Dastoori [et al.] // Journal of Oral Pathology & Medicine. – 2013. – Vol. 42. – N. 4. – P. 281-289.*

Сведения об авторе

Бородина Галина Львовна *– заведующая кафедрой фтизиопульмонологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», к.м.н., доцент*

Адрес: 220040, Республика Беларусь, г. Минск, ул. М. Богдановича, д. 114, кв. 92

Тел. +375 296452396

e-mail: baradzina@tut.by

УДК 616.24-002.5:615.015.8

РЕЗУЛЬТАТЫ IT-МОНИТОРИНГА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ТЕРРИТОРИИ ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2011–2018 ГОДАХ

М.Н. Голованова[1], О.Г. Челнокова[1], И.А. Ефремов[1], А.Г. Николаев[2], О.Ю. Соснина[3]

RESULTS OF IT-MONITORING OF THE PREVALENCE OF DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN THE YAROSLAVL REGION IN 2011–2018

M.N. Golovanova, O.G. Chelnokova, I.A. Efremov, A.G. Nikolayev, O.Y. Sosnina

В статье представлены результаты оценки территориальных особенностей распространения лекарственно-устойчивого туберкулеза в 2011–2018 гг. в Ярославской области, полученные с помощью авторской компьютерной программы. В базу данных внесены сведения о 1878 впервые выявленных больных туберкулезом взрослых с установленным бактериовыделением. Преобладало наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) к четырем и более препаратам – 25,7% больных. В 53,2% случаев обнаружена первичная ЛУ МБТ, прирост за 2011–2018 гг. составил 6,7%. Ухудшение структуры спектра ЛУ МБТ произошло за счет роста первичной МЛУ МБТ на 35% (23,4–31,6%) и ШЛУ МБТ – на 2% (10,3–10,5%), а также за счет роста на 18,7% (36,4–43,2%) количества штаммов, резистентных к другим комбинациям препаратов. Отмечен высокий уровень ЛУ МБТ к стрептомицину (80%), изониазиду (80,8%), рифампицину (68,3%), фторхинолонам (18%). Не установлено территориальных закономерностей появления первичной ЛУ МБТ. Совпадение ЛУ МБТ в 72% случаев выявлялось только при семейном, родственном контакте или контакте по территории в пределах 1–2 домов.

***Ключевые слова**: электронно-картографический метод, онлайн режим работы, мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза*

The article presents the results of assessing the territorial features of the spread of drug-resistant tuberculosis in 2011–2018 in the Yaroslavl region, obtained with the help of the author's computer program. Information about the 1878 new TB cases in adults with established bacterial excretion was included in the database. The presence of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis (MBT) to four or more drugs prevailed in 25.7% of patients. Primary drug-resistant MBT detected in 53.2% of cases, the increase was 6.7% for 2011-2018. The deterioration of the spectrum structure of drug-resistant MBT was due to the growth of primary drug resistance of MBT by 35% (23.4–31.6%) and broad drug resistance of MBT on 2% (10.3–10.5%), and also due to the growth of 18.7% (36.4–43.2%) of the number of strains resistant to other combinations of drugs. A high level of drug resistance of MBT was noted to streptomycin (80%), isoniazid (80.8%), rifampicin (68.3%), fluoroquinolones (18%). Territorial regularities of the appearance of primary drug resistance of MBT have not been established. The coincidence of drug resistance of MBT were detected in 72% of cases only in family, family contact, or contact areas in the range of 1-2 houses.

***Key words**: electronic cartographic method, online mode of operation, monitoring of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis*

Введение

Проблема туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя на протяжении нескольких лет рассматривается как чрезвычайная ситуация и угроза безопасности в области здравоохранения во всем мире [4, 13]. По данным ВОЗ, заболеваемость туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ) и устойчивостью к рифампицину в России в 2017 г. составила 29 (19–42) на 100 тыс. населения в год. Для адекватного контроля над распространением туберкулеза особое значение имеет качество мониторинга МЛУ МБТ, предширокой и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ) [2, 3, 8]. Обеспечение стандартизации лабораторных подходов к определению лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ), увеличение охвата обследования лекарственной чувствительности (ЛЧ) также играет большую роль для корректной характеристики

[1] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фтизиатрии.
[2] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра медицинской физики с курсом медицинской информатики.
[3] ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница», бактериологическая лаборатория.

территориальных особенностей ЛУ МБТ [12, 14]. Более детальную оценку распространения ЛУ МБТ дает исследование вариантов мутаций в геноме МБТ [1]. В настоящее время разрабатываются математические модели определения истинного уровня ЛУ МБТ с возможностью прогнозирования эпидемической ситуации по туберкулезу с ЛУ возбудителя [10]. IT-технологии открывают перспективу быстрого получения информации о распространении ЛУ МБТ, оценки спектра ЛУ МБТ, изучения территориальных особенностей его распространения, что обеспечивает инновационный подход в реализации противотуберкулезных мероприятий.

Цель исследования

Изучение распространения туберкулеза с ЛУ возбудителя на территории Ярославской области в период 2011–2018 гг. с использованием авторской компьютерной программы.

Задачи исследования

1. Изучить ежегодную динамику ЛУ МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом в 2011–2018 гг. в Ярославской области.
2. Установить частоту появления и нарастания ЛУ МБТ.
3. Изучить спектр мутаций, приводящих к устойчивости к рифампицину и изониазиду, по данным 2016–2018 гг.
4. Оценить распространение ЛУ МБТ в пределах районов и микрорайонов Ярославской области.

Материалы и методы исследования

Применяли авторскую компьютерную программу [9], электронная база данных которой представляет систему связанных таблиц, содержащих информацию по 1878 впервые выявленным больным туберкулезом с установленным бактериовыделением, зарегистрированным на территории Ярославской области в 2011–2018 гг. Использован когортный метод сплошного учета. Отслеживали ряд изменений в динамике, в том числе сведения о появлении или прекращении бактериовыделения, спектре ЛУ МБТ в онлайн-режиме с проекцией на электронную карту территории. Бактериовыделение изучено методами люминесцентной микроскопии, посева на жидкие (BACTEC™ MGIT™ 960/320), плотные питательные среды и молекулярно-генетическими (GeneXpert MTB/RIF, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени) методами (МГМ).

Изучены данные спектра мутаций, ответственных за устойчивость к изониазиду (*katG, inhA*) и рифампицину (*rpoB*), у штаммов МБТ, выделенных из диагностического материала методом ПЦР в режиме реального времени в 2016–2018 гг. от 546 пациентов с использованием автоматического модульного анализатора Freedom KVO (Tecan Schweiz AG, Швейцария). Бактериологические исследования выполнены в соответствии с нормативными документами [5, 6, 7]. Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel и NanoStat 1.10.

Результаты исследования и обсуждение

Массивное выделение МБТ обнаружено у 424 (22,3%) больных, умеренное – у 353 (18,8%) и скудное – у 907 (48,3%) больных. Молекулярно-генетическими методами ДНК МБТ обнаружена еще у 10,6% больных. Лекарственная чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) была сохранена у 879 (46,8%) больных. Первичную ЛУ МБТ наблюдали у 999 (53,2%) больных, в том числе у 309 (16,5%) – МЛУ МБТ, у 189 (10,1%) больных – пре-ШЛУ МБТ, у 106 (5,6%) – ШЛУ МБТ и у 395 (21%) больных – устойчивость к другим комбинациям препаратов (рис. 1).

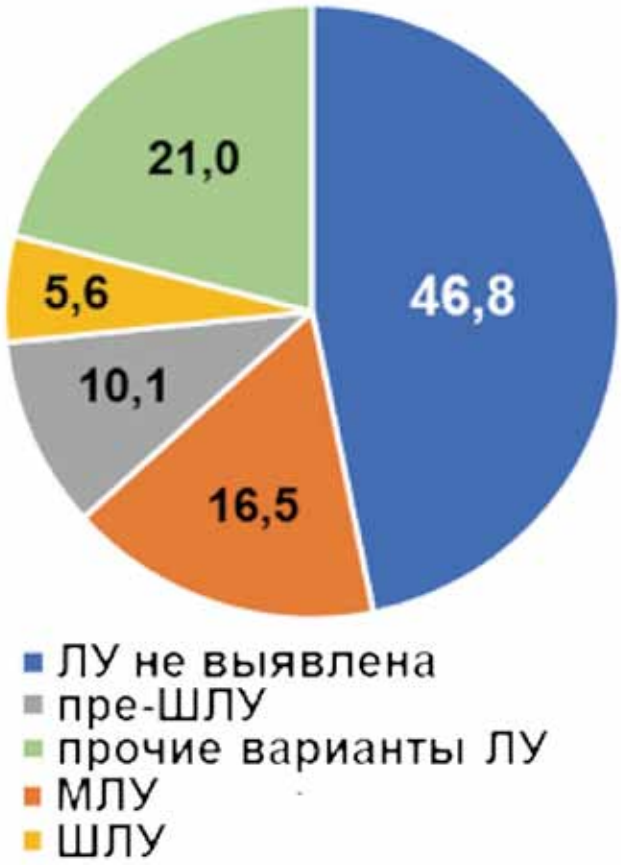


Рис. 1. Структура первичной ЛУ МБТ у впервые выявленных в Ярославской области в 2011–2018 гг. больных туберкулезом с бактериовыделением (n = 1878, доля больных в %)

Первичная ЛУ МБТ за последние восемь лет выросла на 6,7% (с 54% в 2011 г. до 57,6% в 2018 г.). Отмечается рост первичной МЛУ МБТ более чем на треть – с 23,4% до 31,6%. Доля первичной ШЛУ МБТ увеличилась незначительно – с 10,3% до 10,5%. Структура ЛУ ухудшилась также за счет роста на 18,7% количества штаммов, резистентных к другим комбинациям препаратов (с 36,4% до 43,2%).

Снижение доли первичной пре-ШЛУ МБТ за указанный период более чем вдвое (с 30,0% до 14,7%) может быть связано с ростом ЛУ МБТ к другим комбинациям препаратов и/или недостаточным применением ускоренных методов

Таблица 1. Первичная лекарственная устойчивость МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом в Ярославской области в 2011–2018 гг. (%)

Спектр ЛУ МБТ	Период наблюдения (годы)								Динамика 2011–2018 гг. (%)
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Сохранена ЛЧ	46,0	46,2	47,2	47,3	43,2	44,7	57,7	42,4	- 7,8
Имеется ЛУ, всего	54,0	53,8	52,8	52,7	56,8	55,3	42,3	57,6	+ 6,7
из них:									
МЛУ	23,4	28	30	20,5	32,8	39,3	36,2	31,6	+ 35
пре-ШЛУ	30,0	19,6	25,2	22,2	15,6	14,5	14,3	14,7	- 51
ШЛУ МБТ	10,3	14	5,8	11,1	8,8	12,7	11,4	10,5	+ 2
ЛУ к другим препаратам	36,4	38,3	36	46,2	42,7	33,5	38	43,2	+ 18,7

определения ЛУ к аминогликозидам, полипептидам, фторхинолонам (табл. 1).

Первичную ЛУ МБТ к одному препарату наблюдали у 200 (10,6%) больных, к двум препаратам – у 172 (9,2%), к трем препаратам – у 145 (7,7%), к четырем и более препаратам – у 482 (25,7%) больных. В случаях первичной ЛУ МБТ в 2011–2018 гг. устойчивость к стрептомицину отмечена у 80%, изониазиду – у 80,8%, рифампицину – у 68,3%. Отмечена высокая доля ЛУ к этамбутолу – 28,7% и канамицину – 24,6% случаев с первичной ЛУ МБТ. Неблагоприятным является факт первичной устойчивости к фторхинолонам (офлоксацин) у 18% и этионамиду – у 18,3%, капреомицину – у 13%, к парааминосалициловой кислоте – у 11,6% больных. Наименьшая частота ЛУ МБТ на территории отмечена к циклосерину – 2,8% (табл. 2). Среди 879 больных с первичной ЛЧ МБТ произошло формирование ЛУ МБТ у 70 (7,9%) больных. Из 999 больных с первичной ЛУ МБТ нарастание устойчивости в дальнейшем произошло у 258 (25,8%). Всего появление и нарастание ЛУ МБТ отмечено у 33,7% больных.

По результатам МГМ (n = 546) мутации с идентификацией генов и кодонов выявлены в 173 (31,7%) образцах ДНК МБТ (табл. 3), мутации без идентификации – еще в 47 (8,6%) образцах ДНК МБТ.

Таблица 3. Спектр мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к изониазиду и рифампицину, у МБТ, выделенных от больных туберкулезом легких в 2016–2018 гг.

Мутации (n = 173)	Ген и кодон	Количество мутантных вариантов	
		абс.	%
Изолированные мутации к H (n = 52)	*katG 315*	40	77
	inhA 15	2	3,8
	inhA 8	2	3,8
	katG 315, inhA 8	5	9,6
	katG 315, inhA 15	3	5,8
Изолированные мутации к R (n = 27)	*rpoB 516*	7	26
	rpoB 526	3	11,1
	rpoB 531	17	62,9
Сочетание мутаций к H и R (n = 94)	*inhA 15, rpoB 516*	2	2,1
	inhA 15, katG 315, rpoB 516	4	4,3
	katG 315, rpoB 516	2	2,1
	inhA 15, katG 315, rpoB 526	5	5,3
	katG 315, rpoB 526	7	7,5
	inhA 8, rpoB 526	2	2,1
	katG 315, rpoB 531	63	67
	inhA 15, rpoB 531	8	8,5
	inhA 8, rpoB 531	1	1,1

Таблица 2. Динамика структуры первичной ЛУ МБТ к отдельным препаратам среди бактериовыделителей с ЛУ МБТ в 2011–2018 гг.

ПТП	Количество больных с первичной ЛУ МБТ *(абс. (%)*								
	2011 г. (n = 107)	2012 г. (n = 107)	2013 г. (n= 103)	2014 г. (n = 117)	2015 г. (n = 192)	2016 г. (n = 173)	2017 г. (n = 105)	2018 г. (n = 95)	Всего (n = 999)
S	96 (89,7)	99 (92,5)	91 (88,3)	97 (83,0)	143* (74,5)	109* (63)	87* (82,8)	74 (78,0)	796 (80,0)
H	89 (83,2)	86 (80,4)	83 (80,6)	91 (77,8)	143 (74,5)	141 (81,5)	86 (82,8)	88* (92,6)	807 (80,8)
R	69 (64,5)	71 (66,3)	72 (70,0)	74 (63,2)	146* (76,0)	129 (74,6)	66* (62,8)	55 (58,0)	682 (68,3)
E	52 (48,6)	65 (60,7)	21* (20,4)	21 (18,0)	30 (15,6)	35 (20,2)	35* (33,3)	28 (29,5)	287 (28,7)
K	37 (34,6)	41 (38,3)	31 (30,0)	34 (29,0)	34* (17,7)	29 (22,5)	20 (19,0)	20 (21,0)	246 (24,6)
Et	17 (16,0)	35* (32,7)	33 (32,0)	21* (18,0)	41 (21,3)	28 (16,2)	11 (10,5)	14 (14,7)	183 (18,3)
Fq	28 (26,2)	23 (21,5)	9* (8,7)	23* (19,6)	28 (14,6)	38* (22,0)	18 (17,1)	13 (13,7)	180 (18)
PAS	15 (14,0)	16 (15,0)	14 (13,6)	15 (12,8)	23 (12,0)	19 (11,0)	8 (7,6)	6 (6,3)	116 (11,6)
Cap	19 (17,7)	17 (16,0)	17 (16,5)	16 (13,7)	21 (11,0)	19 (11,0)	10 (9,5)	10 (10,5)	129 (13,0)
Cs	7 (6,5)	4 (3,7)	5 (4,8)	2 (1,7)	5 (2,6)	4 (2,3)	1 (1,0)	0 (0)	28 (2,8)

Примечание: * – различия статистически достоверны ($p \leq 0,05$) в обозначенном году по отношению к предшествующему году,
n – число больных туберкулезом бактериовыделителей в году в исследуемой когорте.
Сокращения: S – стрептомицин, H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Km – канамицин, Et – этионамид, Fq – фторхинолон, PAS – аминосалициловая кислота, Cap – капреомицин, Cs – циклосерин.

Преобладали мутации генов *katG 315* (77,0%) и *rpoB 531* (62,9%), а также их сочетание (67,0%), что является предиктором высокого уровня устойчивости МБТ и неблагоприятной эпидемиологической ситуации на территории [1, 11].

Детальная характеристика и оценка информации о ЛУ МБТ при использовании метода картографии в онлайн-режиме помогает установить причины первичной ЛУ МБТ у больного на основании выявления эпидемиологических связей. При проекции распространения ЛУ МБТ по территории, в сравнении по районам и микрорайонам, не было выявлено закономерности преобладания ЛУ МБТ или ЛЧ МБТ к определенным комбинациям ПТП. Совпадение спектра ЛУ МБТ, отмеченное в 72,0% случаев, выявляли только при семейном или родственном контакте, или контакте по территории в пределах 1–2 домов.

В качестве примера рассмотрим следующую ситуацию (рис. 2).

Рис. 2. Фрагмент карты микрорайона г. Ярославля
Условные обозначения:
– больной бактериовыделитель;
– больной без бактериовыделения;
– очаг смерти от туберкулеза (пояснения в тексте)

Больная А., 29 л., на учете у фтизиатра не состояла, освобождена из мест лишения свободы в 2014 г., тогда же установлен диагноз ВИЧ-инфекции, от наблюдения и лечения уклонялась. В 2015 г. больная в тяжелом состоянии доставлена в стационар. Диагноз: генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких, МБТ(+) МЛУ (ЛУ МБТ к SHR, мутации в генах katG 315 и rpoB 531), туберкулезный менингит МБТ(+) в ликворе. Летальный исход через 15 дней.

Больная Б., 35 л., выявлена при обследовании по контакту с больной А., флюорографию не проходила более двух лет, злоупотребляет алкоголем. В мокроте методом ПЦР обнаружены ДНК МБТ и аналогичные мутации в генах katG 315 и rpoB 531. При посеве мокроты на плотные питательные среды установлено скудное бактериовыделение с ЛУ МБТ к SHR.

У больного В., 45 л., туберкулез выявлен в июне 2016 г. при плановом профилактическом осмотре на работе. Бактериовыделение не выявлено, установлен контакт с больными А. и Б., с учетом этого была назначена терапия в соответствии со спектром ЛУ МБТ; на фоне лечения отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика.

В данном случае больная А. сформировала территориальную группу контактных лиц с риском ЛУ МБТ. У больной Б. был выделен штамм МБТ с аналогичным спектром и типом мутаций в ДНК. У больного В. без бактериовыделения с учетом двойного территориального контакта выявлен высокий риск первичной МЛУ МБТ, что позволило своевременно начать эффективное лечение.

Заключение

Применение IT-мониторинга выявило наличие ЛУ МБТ у 53,2% впервые выявленных на территории Ярославской области в 2011–2018 гг. больных с бактериовыделением, с ростом данного показателя на 6,7% (с 54% до 57,6%). Несмотря на незначительный рост общей первичной ЛУ МБТ, наблюдается ухудшение структуры спектра ЛУ МБТ за счет роста первичной МЛУ МБТ на 35% (с 23,4% до 31,6%) и ШЛУ МБТ на 2% (с 10,3% до 10,5%), пре-ШЛУ составила 14,7%. Структура ЛУ МБТ ухудшилась также за счет роста на 18,7% (с 36,4% до 43,2%) количества штаммов, устойчивых к другим комбинациям препаратов.

На фоне лечения зарегистрировано появление и нарастание ЛУ МБТ у 33,7% больных. С учетом спектра ЛУ МБТ на территории можно рекомендовать выявление ЛУ ускоренными методами к аминогликозидам, полипептидам, фторхинолонам.

По данным 2016–2018 гг. в Ярославской области преобладали мутации генов изолятов *katG 315* (77,0%) и *rpoB 531* (62,9%), а также их сочетание (67,0%), что является предиктором высокого уровня ЛУ МБТ и свидетельствует о неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

Не выявлено территориальных закономерностей появления первичной ЛУ МБТ. Важным фактором риска первичной ЛУ МБТ является тесный контакт с больными туберкулезом с ЛУ МБТ. Использование разработанной компьютерной программы позволяет осуществлять выявление контактов и оперативно получать данные по спектру устойчивости МБТ у источника инфекции, назначать эффективное лечение даже при отсутствии бактериовыделения.

Таким образом, применение IT-технологий позволило изучить территориальные особенности распространения МБТ с ЛУ в динамике пространства и времени и определить необходимость совершенствования противотуберкулезных мероприятий на территории с концентрацией усилий по предотвращению случаев нарастания и распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Литература

1. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е. и др. Мутации в геноме Mycobacterium tuberculosis, ассоциированные с генотипической МЛУ: доминирующие варианты в современной (2011–2018 гг.) популяции российских штаммов и метаанализ мировых данных // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8 (163). – С. 5-9.

2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких: Избранное 2009–2017. – С. 36-48.
3. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 5. – С. 5-13.
4. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 8. – С. 15-24.
5. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 // Консультант-плюс [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/ (Дата обращения: 01.04.2019).
6. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951. – ГАРАНТ.РУ [Электронный ресурс]. URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/ (Дата обращения 01.04.2019).
7. Русакова Л.И., Пунга В.В. Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в некоторых регионах Российской Федерации // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – № 1. – С. 41-51.
8. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2014 г. – 29 с.
9. Свидетельство о государственной регистрации программы 2016618813 от 08.08.2016 г. Роспатент. И.А. Ефремов, О.Г. Челнокова, А.Г. Николаев, М.Н. Голованова, Е.В. Беликова.
10. Стерликов С.А., Русакова Л.И. Модель эпидемической ситуации по туберкулезу с широкой лекарственной устойчивостью в регионах России // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – № 2. – С. 66-73.
11. Эргешев А.Э., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е. и др. Спектр мутаций в генах, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, у клинических штаммов Mycobacterium tuberculosis отражает трансмиссивность мутантных клонов // Молекулярная биология. – 2017. - № 51 (4). – С. 595-602.
12. Global Tuberculosis Report 2014. – Geneva: World Health Organization, WHO/HTM/TB 2014.11.
13. Global Tuberculosis Report 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017.
14. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2015, WHO/HTM/TB/2015.13.

Сведения об авторах

Голованова Мария Николаевна *– ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, кафедра фтизиатрии
Тел.: +7 (4852) 48-41-38, +7 (920) 106-38-14
e-mail: kafedraftiziatrii@mail.ru, seyfor@mail.ru

Челнокова Ольга Германовна *– заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент*
Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, кафедра фтизиатрии
Тел. +7 (4852) 48-41-38
e-mail: kafedraftiziatrii@mail.ru

Ефремов Иван Аркадьевич *– лаборант кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, кафедра фтизиатрии
Тел. +7 (4852) 48-41-38
e-mail: kafedraftiziatrii@mail.ru

Николаев Алексей Геннадьевич *– заведующий курсом медицинской информатики, доцент, кандидат медицинских наук; ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, кафедра медицинской физики с курсом медицинской информатики
Тел. +7 (4852) 73-28-29
e-mail: yagmamph@mail.ru

Соснина Ольга Юрьевна *– заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница»*
Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Собинова, д. 43
Тел. +7 (4852) 72-85-42
e-mail: tubdisp@mail.ru

УДК 577.21::[579.873.21:616.24-002.5+615.015.8]:(470-25)

СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦИИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ НА ТЕРРИТОРИИ МОСКВЫ

А.А. Хахалина, М.А. Краснова, Е.М. Белиловский, И.В. Перетокина, Е.Ю. Носова, С.Г. Сафонова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

POPULATION STRUCTURE OF MULTIDRUG RESISTANT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS SPREADING IN MOSCOW

A.A. Khakhalina, M.A. Krasnova, E.M. Belilovsky, I.V. Peretokina, E.Yu. Nosova, S.G. Safonova

В статье представлены результаты ретроспективного исследования культур M. tuberculosis (МБТ), полученных от больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью, зарегистрированных или уже состоящих на диспансерном учете в 2014 году в городе Москве. С помощью сполиготипирования и молекулярных тестов для выявления мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью (ЛУ) к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам, аминогликозидам/полипептиду, была определена принадлежность 274 культур МЛУ МБТ к генетическим группам Beijing и non-Beijing, а также детерминанты ЛУ, что позволило провести анализ и сравнить генетическую структуру штаммов. Изученные культуры чаще всего (81%) относились к семейству Beijing, их ЛУ обусловлена мутациями, которые, по данным литературы, связаны с высоким уровнем устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам, формируя тем самым высоко трансмиссивный, эпидемиологически опасный и трудно поддающийся лечению штамм МБТ.

Ключевые слова: *M. tuberculosis, сполиготипирование, генетические семейства, лекарственная чувствительность*

The article presents the results of a retrospective study of multidrug-resistant M. tuberculosis (MTB) strains obtained from patients with pulmonary tuberculosis who were under regular medical check-up in 2014 in Moscow. We determined of belonging of 274 MDR MTB strains to Beijing and non-Beijing lineages as well as determinants of drug resistance by spoligotyping and molecular DST for isoniazid, rifampicin, fluoroquinolones, aminoglycosides/polypeptides, and performed the comparative analysis of the genetic structure of the strains. 81% of the studied MTB were detected as highly transmissible, epidemiologically dangerous and difficult to treat Beijing strains with mutations, which, according to the literature, are associated with a high level of pathogen resistance to antitubercular drugs.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis, spoligotyping, genetic family, drug sensitivity*

Введение

Показатели заболеваемости туберкулезом характеризуются не только увеличением лекарственной устойчивости (ЛУ) *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к препаратам основного и резервного ряда, но и появлением штаммов с тотальной ЛУ ко всем противотуберкулезным препаратам (ПТП) [18].

В Российской Федерации доля больных туберкулезом, микобактерий с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) неуклонно растет год от года. Начиная с регистрации этого показателя в 1999 г., у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания он увеличился с 6,7 до 20,4% (2014 г.), а у больных, стоящих на учете, – с 10,5 до 43,9%

(2014 г.). Эпидемическая обстановка в г. Москве также остается непростой. Доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких составляла от 12,8 (2012 г.) до 15,9% (2014 г.), а среди контингентов – от 30,0 (2012 г.) до 29,3% (2014 г.) [5, 8, 9].

Известно, что различные формы туберкулеза и исходы его лечения связаны с генетической предрасположенностью, иммунным ответом человека и факторами окружающей среды. В то же время значение бактериальных факторов, в первую очередь генетических, ответственных за вирулентность и трансмиссивность штамма, может дополнить и прояснить патогенез и закономерности распространения туберкулезной инфекции.

Так как *M. tuberculosis* свойственна клональная неоднородность, то эпидемию (пандемию) туберкулеза можно расценивать как сеть, узлами которой являются вспышки заболевания (очаги), вызванные определенными клонами МБТ. Изучение штамм-специфического разнообразия и его влияния на клиническую картину заболевания представляет важный малоизученный аспект как микобактериологии, так и фтизиатрии в целом. Для решения этой задачи применяют различные методы молекулярной эпидемиологии, включающие прежде всего генотипирование. В настоящее время «золотым стандартом» молекулярно-эпидемиологических исследований является полногеномное секвенирование ДНК МБТ, которое позволяет установить 100% нуклеотидную последовательность ДНК МБТ конкретного штамма. Одним из ограничений этого метода является требование высокой концентрации ДНК, а соответственно, и микобактериальной массы в исследуемой пробе. В то же время метод сполиготипирования, представленный этапами ПЦР и гибридизации, преодолевает эти ограничения [19]. Основой методики является оценка присутствия (или отсутствия) 43 уникальных последовательностей – спейсеров, находящихся между прямыми повторами ДНК МБТ (DR-повторы).

В настоящее время выделяют более 36 генетических семейств МБТ. Наиболее распространенными являются штаммы генотипа *Beijing* [2, 30, 33]. По данным ряда авторов, МБТ семейства *Beijing* чаще всего характеризуются ЛУ к препаратам основного ряда (изониазиду и рифампицину), которые способны вызывать тяжелые формы туберкулеза легких с высоким уровнем смертности [1, 3]. Распространение штаммов МБТ данного семейства выявлена и на территории России, что представляет серьезную эпидемическую опасность [7].

Ускоренная молекулярно-генетическая диагностика лекарственной чувствительности (ЛЧ) и молекулярно-эпидемиологическое генотипирование штаммов МБТ необходимы не только для назначения персонифицированного лечения наиболее сложных случаев заболевания, но, что еще очень важно, для изучения распространения различных генотипов штамма МБТ и их мутаций среди населения определенного региона. Последнее позволит определять пути трансмиссии, а значит, и снижения возможности заражения населения штаммами МБТ с МЛУ и с ШЛУ.

Цель исследования

Изучить спектр мутаций, ассоциированных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, среди штаммов *M. tuberculosis*, относящихся к различным молекулярно-генетическим семействам, на основе эпидемиологически значимой выборки больных туберкулезом, состоящих на учете в городе Москве.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование были взяты все культуры, выделенные в Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» от больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ, зарегистрированных или уже состоявших на диспансерном учете в 2014 г. в городе Москве. Эти пациенты составили почти 40% больных туберкулезом, состоявших на учете (191 пациент из постоянного населения при 487 больных туберкулезом с МЛУ МБТ). В то же время 82 впервые выявленных больных туберкулезом, входящих в исследование, составили более половины (53%) данной группы пациентов, взятых в когорты лечения туберкулеза с МЛУ МБТ в 2014 г. Таким образом, полученные в данном исследовании результаты могут с достаточной достоверностью отражать распространение выявленных генотипов и мутаций среди населения города.

Было исследовано 274 пробы ДНК МБТ, выделенные из культур 274 впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных, взятых на повторные курсы лечения, включая пациентов с хроническим течением процесса. Критерием отбора исследуемых штаммов было наличие в ДНК МБТ генетических детерминант лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину.

Микробиологическое исследование чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда проводили в жидкой среде *Middlebrook 7H9* в системе BACTEC™ MGIT™ 960 согласно стандартным протоколам [13, 32].

Для молекулярного анализа использовали тест-систему «ТБ-БИОЧИП» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия) для определения мутаций в гене *rpoB* (устойчивость к рифампицину) и в генах *katG*, *ihnA* и *ahpC* (устойчивость к изониазиду). Для определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к фторхинолонам в гене *gyrA* использовали тест-систему «ТБ-БИОЧИП-2» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия).

Определение мутаций в гене *rrs*, ответственных за устойчивость к аминогликозидам и полипептиду, проводили с помощью тест-системы GenoType® MTBDRsl (HainLifescience, Германия).

Сполиготипирование *M. tuberculosis* выполняли с помощью тест-системы «СПОЛИГО-БИОЧИП» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия).

Результаты исследования

1. Распределение штаммов МЛУ МБТ по основным филогенетическим семействам.

С помощью тест-системы «СПОЛИГО-БИОЧИП» была определена принадлежность 274 культур *M. tuberculosis* к генетическим группам *Beijing* и *non-Beijing*, которые составили 222 (81%) и 52 (19%) штамма соответственно (рисунок).

Из 222 (81,0%, 95%ДИ 75,9–85,5%) штаммов семейства *Beijing* шесть (2,7%, 95%ДИ 1,0–5,8%) относились к подсемейству *Beijing-like*. Как известно, семейство *Beijing* широко распространено на территории Евразии и связано с повышенной вирулентностью и ЛУ. В России такие штаммы занимают первое место по выявлению среди всех генотипов [4].

В свою очередь, 52 (19,0%, 95%ДИ 14,5–24,1%) штамма относились к группе *non-Beijing*. Из группы генетических семейств *non-Beijing* наиболее встречаемыми были семейства/подсемейства *LAM9* – 26,9% (95%ДИ 15,5–41,0%), *Ural* – 23,1% (95%ДИ 12,5–36,8%) и *T1* – 21,2% (95%ДИ 11,1–34,7%). Подсемейство *LAM9* (семейство *LAM*) относится к одному из наиболее распространенных генотипов МБТ как за рубежом, так и в России и странах СНГ. Циркулирующие на территории России штаммы *LAM* также чаще всего ассоциированы с ЛУ [21, 26, 31]. Несмотря на то что это семейство представлено множеством подсемейств, все 14 исследованных штаммов, принадлежащих *LAM*, относились только к одному из них – *LAM9*.

Генотип *Ural*, полученный у 12 больных (4,4% 95%ДИ 2,3–7% от всех штаммов или 23,1% в группе *non-Beijing*), был выделен в отдельное семейство С.Ю. Ковалевым и соавт. (2005 г.) на основании результатов генотипирования методом MIRU-VNTR штаммов, полученных от пациентов, зарегистрированных на территории центрального Урала [22]. Позже было установлено, что семейство *Ural* широко распространено на территории Евразии и включает в себя два подсемейства: *Ural1* (встречается преимущественно в Европе) и *Ural2* (встречается преимущественно в Азии). В нашем исследовании все штаммы МБТ относились к подсемейству *Ural1*. Считается, что фенотипически штаммы *Ural* низковирулентные и не ассоциированы с ЛУ [24]. В среднем частота выявления генотипа *Ural* колеблется от 5 до 19% от всех изученных штаммов в зависимости от региона. Для Северо-Западного, Западного и Центрального федеральных округов России этот показатель, по данным разных авторов, составляет 5–7%. [22, 24, 27].

Подсемейство *T1*, выделенное у 11 пациентов (4,0% 95%ДИ 2,0–7,1% или 21,2% в группе *non-Beijing*), представитель древнего малоизученного семейства *T*. В семейство *T* также входят генотипы *T1_RUS2*, *T5_RUS1*, в нашем исследовании им соответствовали один и два штамма МБТ с МЛУ соответственно

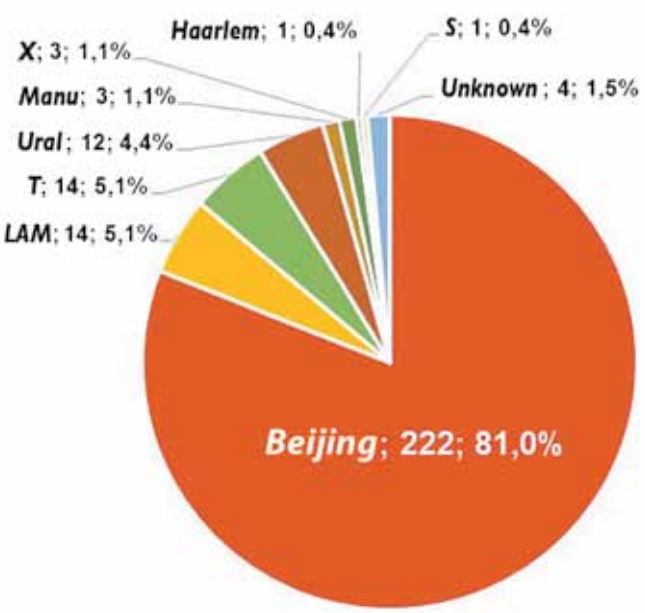


Рисунок. Распределение 274 штаммов МБТ с МЛУ по основным филогенетическим семействам

(1,9% и 3,8% в группе *non-Beijing*). Необходимо отметить, что, по данным российских и зарубежных исследователей, результаты сполиготипирования для Т-семейства неоднозначны и требуют дальнейшего уточнения [25, 34]. Представители других семейств – *X1, Manu2, H1, S1* представлены единичными штаммами (3, 3, 1 и 1 штамм соответственно) и составили 2,9% (95%ДИ 1,3-5,7%) или 15,4% в группе *non-Beijing*.

2. Генетическая неоднородность штаммов МЛУ МБТ.

Представляло интерес изучить генетическую неоднородность исследуемых штаммов МЛУ МБТ по DR-локусу хромосомы МБТ. В результате сполиготипирования 274 штаммов МБТ определено 33 профиля гибридизации (табл. 1).

Результаты сполиготипирования (табл. 2) показали, что практически каждое «мегасемейство» в нашем исследовании неоднородно и представлено подсемействами и вариациями сполиготипов, являющихся наиболее индивидуальной характеристикой конкретного штамма. В соответствии с представленными данными на разных уровнях дифференциации каждого штамма частоты их встречаемости будут разные. Так, среди выделенных в Москве штаммов наиболее часто встречались штаммы: «мегасемейств» *Beijing* – 222, *LAM* – 14, *T* – 14, *Ural* – 12, подсемейств *Beijing* – 216, *LAM9* – 14, *Ural* – 12, *T1* – 11, сполиготипов различных семейств/подсемейств (SIT) *Beijing SIT1*– 214, *Ural1 SIT262* – 9, *LAM9* SIT252 – 7, *LAM9* SIT42 – 5, *Beijing-like* SIT269 – 5.

3. Спектр мутаций, ассоциированных с фенотипической устойчивостью, в штаммах с различным генотипом.

С помощью молекулярно-генетических тестов «ТБ-БИОЧИП», «ТБ-БИОЧИП-2», GenoType® MTBDR*sl* был определен спектр мутаций в генах *katG*, *ihnA*, *ahpC*, *rpoB*, *gyrA*, *rrs* и сопоставлен с

Таблица 1. Сполиготипы штаммов M. tuberculosis семейства Beijing и группы non-Beijing, циркулирующих на территории Москвы

Тип штамма*	Профиль гибридизации	Генетическое семейство	Количество штаммов (*n* = 274)
1	□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■■■■■	*Beijing*	214
255	□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■□■■■■	*Beijing*	1
256	□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□■■□■■■■■■	*Beijing*	1
269	□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■■■	*Beijing-like*	5
250	□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■■	*Beijing-like*	1
262	■■■■■■■□□■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□■□□□□■■■■■■■	*Ural*	9
1134	■■■■■■■■■■■■□■■■■■■■■■■■■■■□□□■□□□□■■■□■■■	*Ural*	1
35	■■■■■■■■■■■■□■■■■■■■■■■■■■■□□□■□□□□■■■■■■■	*Ural*	1
762	■■■■■■■□□■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□■□□□□■■■□■■■	*Ural*	1
252	■■■■■■■■■■□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*LAM9*	7
42	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*LAM9*	5
509	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□■□■■■■■■□□□□■■■■■■■	*LAM9*	1
731	■■■■■■■■■■■■■■□□□□■■□□□□■□■■■■■■□□□□■■■■■■■	*LAM9*	1
266	■■■■■■■□■■■■■□□□□□□□□□□□□■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*T1*	3
263	■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■□□□□■■■■■■■	*T1*	2
65	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□■□□■■■■	*T1*	1
144	■■■■□■□■□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■■□□□■■■■■■■■■	*T1*	1
230	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□□■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*T1*	1
253	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□■■□□■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*T1*	1
264	■■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□□■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*T1*	1
500	■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■□□□□■■■■■■■	*T1*	1
1173	■■■■■■□□□□□□□□□□□□■■■■■■■■■■■■■■□□□□■■■□■■■	*T1_RUS2*	1
254	■■■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□■■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*T5_RUS1*	2
1564	■■■■■■■■■■■■■■■■■□■■■□■■■■■■■■■■□□□□■□■■■■■	*X1*	2
708	■■□□□■■■■■■■■■■■■□■■■■■■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*X1*	1
1247	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■■□□■■■■■■■■■	*Manu2*	2
54	■■■■□■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□■■■■■■■□□■■■■■■■■■	*Manu2*	1
47	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□□□■□□□□■■■■■■■	*H1*	1
1253	■■□■■■■■□□■■■■■■■■■■■□■■■■■■■■■■□□□□■■■■■■■	*S1*	1
237	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□□□	*Unknown*	1
560	■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■■	*Unknown*	1
1050	■■■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□■■■■■■■	*Unknown*	1
1115	■□■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■□□□□□□□□□□□□□	*Unknown*	1

Примечание: *Информация о профиле (сполиготипе) штамма *M. tuberculosis* дана в соответствии с международной базой данных SPOLDB4 [12].

генотипами штаммов МБТ с МЛУ. Для этого штаммы были распределены на две группы. Первая группа включала штаммы с генотипом *Beijing*, а вторая – с генотипами *non-Beijing*.

3.1. Штаммы семейства Beijing.

Среди 222 штаммов МБТ с МЛУ и генетическими детерминантами фенотипической устойчивости к **изониазиду** преобладали мутации в гене *katG* с одиночной заменой Ser315Thr1 и в сочетании с *T15* в *ihnA*, выявленные у 171 (77,0%, 95%ДИ 70,9–82,4%) и 31 (14,0%, 95%ДИ 9,7–19,2%) штамма МБТ соответственно. Далее по встречаемости была двойная мутация в *katG* (в Ser315Thr и Ile335Val), обнаруженная у 11 (5,0%, 95ДИ 2,5–8,7%) штаммов МБТ, и двойная мутация (Ser315Thr в *katG* и A8 в *ihnA*) у двух штаммов (0,9%, 95%ДИ 0,1–3,2%). Единичная мутация *T15* в гене *ihnA* была определена у шести (2,7%, 95%ДИ 1,0–5,8%) штаммов (табл. 3). В целом у 215 штаммов наблюдалась мутация Ser315Thr (96,8%, 95%ДИ 93,6–98,7%).

Среди мутаций в гене *rpoB*, ассоциированных с лекарственной фенотипической устойчивостью к **рифампицину**, наиболее часто встречалась замена Ser531Leu, обнаруженная у 194 (87,3%, 95%ДИ 82,3–91,4%) штаммов МБТ. У 10 штаммов

Таблица 2. Результаты сполиготипирования штаммов МБТ с МЛУ (n = 274)

Генетическая линия/семейство Количество / доля (%)	Генетическое семейство/подсемейство Количество / доля (%)	Тип штамма (SIT)	Количество штаммов
Beijing ***222 / 81,0***	***Beijing*** ***216 / 78,8***	1	214
		255	1
		256	1
	Beijing-like ***6 / 2,2***	269	5
		250	1
LAM ***14 / 5,1***	***LAM9*** ***14 / 5,1***	252	7
		42	5
		509	1
		731	1
T ***14 / 5,1***	***T1*** ***11 / 4,0***	266	3
		263	2
		65	1
		144	1
		230	1
		253	1
		264	1
		500	1
	T1_RUS2 ***1 / 0,4***	1173	1
	T5_RUS1 ***2 / 0,7***	254	2
Ural ***12 / 4,4***	***Ural1*** ***12 / 4,4***	262	9
		35	1
		762	1
		1134	1
Manu ***3 / 1,1***	***Manu2*** ***3 / 1,1***	1247	2
		54	1
X ***3 / 1,1***	***X1*** ***3 / 1,1***	708	1
		1564	2
Haarlem ***1 / 0,4***	***H1*** ***1 / 0,4***	47	1
S ***1 / 0,4***	***S1*** ***1 / 0,4***	1253	1
Неклассифицируемые (Unknown) ***4 / 1,5***	***Unknown*** ***4 / 1,5***	237	1
		560	1
		1050	1
		1115	1

(4,5%, 95%ДИ 2,2–8,1%) были выявлены мутации с одиночными заменами в 526-м кодоне (His526Tyr, His526Arg, His526Leu, His526Pro, и His526Asp), у четырех – в 516-м кодоне (1,8%, 95%ДИ 0,5–4,5%), а также штаммы с двойными мутациями – в восьми случаях. Остальные генетические замены обнаружены в единичных случаях (табл. 4).

Все штаммы МБТ с МЛУ семейства *Beijing* были проанализированы на наличие мутаций, которые обуславливают ЛУ МБТ к ПТП резервного ряда (фторхинолонам, аминогликозидам и полипептиду) (табл. 5).

Анализ мутаций в гене *gyrA*, ответственных за фенотипическую устойчивость к **фторхинолонам**, который проводили с помощью тест-системы «ТБ-БИОЧИП-2», показал, что из 222 штаммов МБТ у 123 (55,4%, 95%ДИ 48,6–62,1%) выявлена полиморфная замена, которая не приводит к ЛУ. Среди 99 штаммов, имеющих фенотипическую устойчивость к фторхинолонам,

Таблица 3. Спектр мутаций в генах katG, ihnA штаммов M. tuberculosis семейства Beijing, ответственных за лекарственную устойчивость к изониазиду

Количество штаммов	Мутации в генах						Всего
	katG			*katG/ihnA*		*ihnA*	
	Ser315Thr1	Ser315Thr Ile335Val	Ser315Arg	Ser315Thr/T15	Ser315Thr/A8	T15	
абс.	171	11	1	31	2	6	222
%	77,0	5,0	0,5	14,0	0,9	2,7	100,0

преобладали мутации в 94-м кодоне, выявленные в 73 (32,9%, 95%ДИ 26,7–39,5%) культурах. По частоте встречаемости замены распределились в следующей последовательности – Asp94Gly (45,4%), Asp94Ala и Ala90Val (по 16,2%), Ser91Pro (9,1%), Asp94Asn (6,1%), Asp94Tyr (5,0%) и Asp94His (1,0%). В одном случае была выявлена двойная мутация Ala90Val/Asp94Ala (1,0%).

Анализ мутаций в гене *rrs*, ответственных за фенотипическую устойчивость к **аминогликозидам** и **полипептиду**, который проводили с помощью GenoType® MTBDR*sl*, показал, что у 168 (75,7%, 95%ДИ 69,5-81,2%) штаммов в указанном гене мутации отсутствовали, то есть преобладали чувствительные штаммы дикого типа. Среди 54 культур (24,3% от всех штаммов семейства *Beijing*, 95%ДИ 18,8–30,5%), фенотипически устойчивых к указанным ПТП, практически во всех случаях определена замена a1401g, выявленная у 98,1% (95% ДИ 90,1–99,96%) штаммов, остальные мутации обнаружены в единичных случаях.

3.2. Штаммы группы non-Beijing

В 52 культурах МБТ группы *non-Beijing* из мутаций, ответственных за фенотипическую устойчивость к **изониазиду**, наиболее часто определяли одиночную замену Ser315Thr в гене *katG* и Ser315Thr в сочетании с *T15* в *ihnA*, которые были выявлены у одинакового числа штаммов – по 23 (44,2%, 95%ДИ 30,5–58,7%) (табл. 6). В целом замена Ser315Thr наблюдалась в 92,3% (95%ДИ 81,4–97,9%) штаммов. Отметим, что замена *T15* в гене *ihnA* в генотипах группы *non-Beijing* встречалась достоверно чаще, чем в группе Beijing: 48,1% (95%ДИ 34,0–62,4%) и 16,7% (95%ДИ 12,0–22,2%) соответственно, $p < 0,01$. Также в данной группе не были обнаружены мутации Ile335Val в гене *katG*,

Таблица 4. Спектр мутаций в гене rpoB штаммов M. tuberculosis семейства Beijing, ответственных за лекарственную устойчивость к рифампицину (n = 222)

Мутации в гене *rpoB*	Количество штаммов	
	абс.	%
Ser531Leu	194	87,4
His526Tyr	5	2,3
His526Arg	2	1,0
His526Leu	1	0,5
His526Pro	1	0,5
His526Asp	1	0,5
Asp516Tyr	2	1,0
Asp516Gly	1	0,5
Asp516Val	1	0,5
Leu511Pro	3	1,4
Leu533Pro	2	1,0
Met515Ile	1	0,5
Leu511Pro Asp516Gly	3	1,4
Leu511Pro His526Asn	2	1,0
Leu511Arg Asp516Val	2	1,0
Ser531Trp Asp516Gly	1	0,5

Таблица 5. Спектр мутаций в генах gyrA и rrs среди 222 штаммов M. tuberculosis семейства Beijing, ответственных за лекарственную устойчивость к фторхинолонам (а), аминогликозидам и полипептиду (б)

Количество штаммов	**а) Мутации в гене *gyrA***									Всего
	Ser-95Thr*	Asp94Gly	Asp94Ala	Ala90Val	Ser91Pro	As-p94Asn	Asp94Tyr	Asp94His	Ala90Va/ Asp94Ala	
абс.	123	45	16	16	9	6	5	1	1	222
%	55,4	20,3	7,2	7,2	4,1	2,7	2,3	0,5	0,5	100,0
Количество штаммов	**б) Мутации в гене *rrs***									Всего
	wt**	A1401G	G1484T	a1401g g1484t						
абс.	168	52	1	1						222
%	75,7	23,4	0,5	0,5						100,0

Примечание: *Ser95Thr – естественный полиморфизм, не приводящий к лекарственной устойчивости к фторхинолонам,
**wt (wild type) – дикий тип (чувствительный к ПТП).

Таблица 6. Спектр мутаций в генах katG, ihnA, ahpC штаммов M. tuberculosis группы non-Beijing, ответственных за лекарственную устойчивость к изониазиду

Мутации в генах		Генетическое семейство										Всего штаммов	
		LAM9	*Ural*	*T1*	*X1*	*Manu2*	*T5_RUS1*	*T1_RUS2*	*H1*	*S1*	*Unknown*	*абс.*	%
katG	Ser315Thr1	2	5	6	1	3	1	1	–	1	3	23	44,2
	Ser315Thr2	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	1	1,9
katG/ihnA	Ser315Thr/T15	12	5	4	1	–	1	–	–	–	–	23	44,2
ihnA	T15	–	1	–	1	–	–	–	–	–	–	2	3,8
ahpC	A9	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1	1,9
	T10	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1,9
katG/ahpC	Ser315Thr/A9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	1,9
Всего		**14**	**12**	**11**	**3**	**3**	**2**	**1**	**1**	**1**	**4**	**52**	**100,0**

Таблица 7. Спектр мутаций в гене rpoB штаммов M. tuberculosis группы non-Beijing, ответственных за лекарственную устойчивость к рифампицину

Мутации в гене *rpoB*	Генетическое семейство										Всего штаммов (*n* = 52)	
	LAM9	*Ural**	*T1*	*X1*	*Manu2*	*T5_RUS1*	*T1_RUS2*	*H1*	*S1*	*Unknown*	*абс.*	%
Ser531Leu											29	55,8
Asp516Val	4	–	-	1	–	–	–	–	–	1	6	11,5
His526Leu	–	1	1	–	–	–	–	–	1	–	3	5,8
His526Asn	–	–	1	–	–	1	1	–	–	–	3	5,8
Asp516Tyr	–	2	1	–	–	–	–	–	–	–	3	5,8
His526Arg)	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	3,8
His526Asp	–	–	2	–	–	–	–	–	–	–	2	3,8
His526Tyr	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1,9
Ser531Trp	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	1	1.9
Leu511Arg / Asp516Val	1	–	–	1	–	–	–	–	–	–	2	3,8
Всего	**14**	**12**	**11**	**3**	**3**	**2**	**1**	**1**	**1**	**4**	**52**	**100,0**

Примечание: *Согласно И.В. Мокроусову (2012) [24].

Таблица 8. Спектр мутаций в гене gyrA штаммов M. tuberculosis группы non-Beijing, ответственных за лекарственную устойчивость к фторхинолонам

Мутации в гене gyrA	Генетическое семейство										Всего штаммов	
	LAM9	*Ural*	*T1*	*X1*	*Manu2*	*T5_RUS1*	*T1_RUS2*	*H1*	*S1*	*Unknown*	*абс.*	%
Ser95Thr	6	6	10	2	–	1	1	–	–	3	29	55,8
Ala90Val	4	2	–	–	–	–	–	–	–	–	6	11,5
Asp94Gly	–	1	–	–	1	1	–	–	1	–	4	7,7
Asp94Tyr	1	2	–	1	–	–	–	–	–	–	4	7,7
Asp94Asn	1	–	–	–	–	–	–	1	–	1	3	5,8
Asp94Ala	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	1	1,9
Asp94His	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1,9
Gly88Cys	–	1	1	–	–	–	–	–	–	–	2	3,8
Ser91Pro	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1,9
Ser91Pro Asp94Ala	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	1	1,9
Всего	**14**	**12**	**11**	**3**	**3**	**2**	**1**	**1**	**1**	**4**	**52**	**100,0**

Таблица 9. Спектр мутаций в гене rrs штаммов M. tuberculosis группы non-Beijing, ответственных за лекарственную устойчивость к аминогликозидам и полипептиду

Мутации в гене *rrs*	Генетическое семейство										Всего штаммов (*n = 52*)	
	LAM9	*Ural*	*T1*	*X1*	*Manu2*	*T5_RUS1*	*T1_RUS2*	*H1*	*S1*	*Unknown*	*абс.*	%
Wt*	5	12	10	–	2	1	1	1	1	3	36	69,3
a1401g	9	–	1	3	1	1	–	–	–	1	16	30,7
Всего	**14**	**12**	**11**	**3**	**3**	**2**	**1**	**1**	**1**	**4**	**52**	**100,0**

Примечание: *wt (wild type) – дикий тип (чувствительный к ПТП)

которые были выявлены у 11 штаммов группы *Beijing* (5,0%, табл. 3).

Заметим, что в культурах подсемейства *LAM9* самой распространенной была двойная замена в двух генах Ser315Thr и *T15* – у 12 из 14 штаммов МБТ (85,7%, 95%ДИ 57,2–98,2%) и у всех 14 штаммов наблюдали замену Ser315Thr. Из 12 штаммов МБТ, принадлежащих семейству Ural, 10 имели замену Ser315Thr (83,3%, 95%ДИ 51,6–97,9%), причем в половине из них она шла в сочетании с *T15*. Мутация Ser315Thr в *katG* также преобладала среди сполигосемейств *T1*, выявленная у 10 из 11 штаммов МБТ (90,9%, 95%ДИ 58,7–99,8%), причем у четырех из них – в сочетании с *T15*, и во всех трех культурах *Manu2*.

Среди мутаций, ответственных за фенотипическую устойчивость к **рифампицину**, преобладала мутация Ser531Leu в гене *rpoB* (55,8%, 95%ДИ 41,3–69,5%), причем наибольшее количество мутантных штаммов было выявлено в сполигосемействах *Ural* (восемь из 12 штаммов, 66,7%), *LAM9* (семь из 14, 50,0%), *T1* (пять из 11, 45,5%) и *Manu2* (все три штамма) (табл. 7).

Среди 52 штаммов МБТ с МЛУ группы *non-Beijing* генетические детерминанты, связанные с ЛУ к фторхинолонам, не были обнаружены у 29 (55,8%, 95%ДИ 41,3–69,5%) (штаммы имели полиморфную замену Ser95Thr в гене *gyrA*), а связанные с устойчивостью к аминогликозидам и полипептиду отсутствовали у 36 (69,2%) (в культурах не выявлены мутации в гене *rrs*) (табл. 8 и 9).

Из 14 штаммов подсемейства *LAM9*, шесть (42,9%, 95%ДИ 17,7–71,1%) были чувствительными к **фторхинолонам** (не имели мутаций, ассоциированных с устойчивостью к этим препаратам), а восемь (57,1%, 95%ДИ 28,8–85,5%) были устойчивыми. Среди последних – у четырех была выявлена мутация Ala90Val, а у трех – замены в 94-м кодоне (Asp94Asn, Asp94Tyr, Asp94His).

Среди штаммов семейства *Ural* шесть (50,0%, 95%ДИ 21,1–78,9%) были чувствительными, а другие шесть – устойчивыми: были выявлены мутации в 90-м и 94-м кодонах и в одной культуре – редко определяемая мутация Gly88Cys. Из 11 штаммов семейства *T1* – 10 (90,9%, 95%ДИ 58,7–99,8%) были чувствительными к фторхинолонам, только в одном случае была выявлена замена в 88-м кодоне (Gly88Cys).

Среди мутаций в гене *rrs*, ответственных за фенотипическую устойчивость к **аминогликозидам** и **полипептиду**, для 52 штаммов группы *non-Beijing* был определен только один тип мутации a1401g, выделенный у 16 больных туберкулезом с МЛУ МБТ (30,8%, 95%ДИ 18,7–45,1%) (табл. 9). При этом наибольшее количество штаммов относились к сполигосемействам *LAM9* (девять штаммов) и *X1* (три штамма).

Штаммы МБТ с ШЛУ групп *Beijing* и *non-Beijing*

Известно, что штаммы МБТ с МЛУ являются предшественниками штаммов с ШЛУ. У таких МБТ, помимо имеющейся ЛУ к рифампицину и изониазиду, присоединяется устойчивость к фторхинолонам, инъекционным аминогликозидам и/или полипептиду. В последние годы наблюдается тенденция увеличения доли штаммов МБТ с ШЛУ среди штаммов МБТ с МЛУ [5, 6].

По результатам фенотипического метода определения ЛЧ 274 штаммов МБТ с МЛУ, к МБТ с ШЛУ было отнесено 103 (37,6%) культуры. При определении ШЛУ молекулярно-генетическими методами этот показатель был в 2,3 раза меньше (16,1%, или 44 штамма), что связано с малым охватом генетических мишеней ЛУ в использованных тест-системах. При распределении штаммов в зависимости от генотипа к группе *Beijing* отнесено 79 из них (76,7%, 95%ДИ 67,3–84,5%), а остальные, почти четверть штаммов МБТ с ШЛУ – к *non-Beijing* (24 штамма), которые, по данным литературы, не ассоциируются с ЛУ [26, 23]. Более того, ШЛУ МБТ в группе *non-Beijing* встречалась даже чаще, чем в группе *Beijing,* – 46,2% против 35,6% штаммов, хотя различия и не были статистически достоверными.

Исходя из вышеизложенного, представляло интерес оценить количество штаммов МБТ с ШЛУ среди различных генотипических семейств, вошедших в группы *Beijing* и *non-Beijing* (табл. 10). Практически половина исследованных *non-Beijing* штаммов МБТ с МЛУ (46,2%) имела ШЛУ, при этом доля МБТ с ШЛУ в этой группе выше ($p = 0,16$), по сравнению со штаммами *Beijing,* по данным литературы – 35,6% [26, 30, 35]. Треть МБТ с ШЛУ была представлена генотипами *LAM9* (26,9% от всех) и еще треть – генотипами *Ural* и *T1*. При этом мутации в гене *rrs*, приводящие к ЛУ к аминогликозидам и полипептидам, были выявлены у всех МБТ с ШЛУ генотипа *LAM9*, в одном случае – у *T1* и не выявлены ни разу у штаммов Ural. Как говорилось ранее, охват мутаций, определяемых МГМ-тестами, в нашем исследовании недостаточен. Видимо, в случае штаммов *T1* и *Ural* устойчивость к аминогликозидам была обусловлена другими мутациями или механизмами.

Обсуждение

Результаты, полученные в исследовании, позволили провести анализ ЛУ и сравнить генотипическую структуру штаммов МБТ с МЛУ для семейств *Beijing* и *non-Beijing*.

Среди исследуемых штаммов МБТ с МЛУ семейства *Beijing* преобладало сочетание мутаций Ser315Thr в гене *katG* и Ser531Leu в гене *rpoB* – 96,8% и 87,3% соответственно. Среди

Таблица 10. Доля МБТ с ШЛУ от штаммов МБТ с МЛУ различных генотипов

Генетическое семейство/подсемейство	Количество МБТ с МЛУ (%)		Из них МБТ с ШЛУ	
	абс.	%	*абс.*	% (*от числа штаммов семейства/подсемейства*)
Штаммы *Beijing*, всего из них:	**222**	**100,0**	**79**	**35,6**
Beijing	216	97,3	76	35,2
Beijing-like	6	2,7	3	50,0
Штаммы *non-Beijing*, всего из них:	**52**	**100,0**	**24**	**46,2**
LAM9	14	26,9	8	57,1
Ural	12	23,0	4	33,3
T1	11	21,2	4	36,4
X1	3	5,8	2	66,6
Manu2	3	5,8	2	66,6
T5_RUS1	2	3,8	1	50,0
T1_RUS2	1	1,9	–	50,0
H1	1	1,9	1	50,0
S1	1	1,9	1	50,0
Неклассифицируемые (*Unknown*)	4	7,7	1	25,0

Таблица 11. Обобщенные результаты исследования лекарственной чувствительности штаммов МБТ Beijing и non-Beijing

Штаммы МБТ с МЛУ (*n* = 274)	
Группа *Beijing* (*n* = 222)	**Группа *non-Beijing* (*n* = 52)**
Изониазид	
Шесть типов мутаций (три двойные)	Семь типов мутаций (две двойные)
Мутации в 315-м кодоне *katG* – 97,3%	Мутации в 315-м кодоне *katG* – 92,3%
Преобладающая мутация Ser315Thr (*katG*) – 96,8%	Преобладающая мутация Ser315Thr (*katG*) – 92,3%
Рифампицин	
16 типов мутаций (четыре двойные)	10 типов мутаций (одна двойная)
Мутации в 531-м кодоне *rpoB* – 87,8%	Мутации в 531-м кодоне *rpoB* – 57,7%
Преобладающая мутация Ser531Leu (*rpoB*) – 87,4%	Преобладающая мутация Ser531Leu (*rpoB*) – 55,8%
Двойные мутации в сочетании с 511-м кодоном *rpoB*	Двойная мутация в сочетании с 511-м кодоном *rpoB*
Фторхинолоны	
Мутации в *gyrA* выявлены у 44,6% штаммов	Мутации в *gyrA* выявлены у 44,2% штаммов
Семь типов мутаций (одна двойная)	Дннвять типов мутаций (одна двойная)
Мутации в 94-м кодоне *gyrA* – 85%	Мутации в 94-м кодоне *gyrA* – 61,0%
Преобладающая мутация Asp94Gly (*gyrA*) 52%	Преобладающая мутация Ala90Val (*gyrA*) – 26,0%
Расхождение результатов ЛУ для одного штамма (другие мутации или механизмы ЛУ)	Расхождение результатов ЛУ для четырех штаммов (другие мутации или механизмы ЛУ)
Аминогликозиды и полипептиды	
Мутации в *rrs* выявлены 24,3% штаммов	Мутации в *rrs* выявлены у 30,8% штаммов
Два типа мутаций (одна двойная)	Один тип мутаций
Преобладающая мутация a1401g (*rrs*) – 96,3%	Преобладающая мутация a1401g (*rrs*) – 100%
Расхождение результатов ЛУ для 90 штаммов (другие мутации или механизмы ЛУ)	Расхождение результатов ЛУ для 17 штаммов (другие мутации или механизмы ЛУ)

штаммов МБТ, имеющих фенотипическую устойчивость к фторхинолонам, наиболее часто встречалась замена в 94-м кодоне Asp94Gly (45,4%), а среди устойчивых к аминогликозидам – в кодоне a1401g (98,1%). Похожее распределение мутаций также встречалось в Уральском и других регионах России [10]. По данным литературы, указанные выше мутации связаны с высоким уровнем устойчивости МБТ к основным противотуберкулезным препаратам первого и резервного ряда. Более того, эти мутации не влияют на физиологические показатели МБТ, такие как жизнеспособность и вирулентность [13, 16, 28, 29]. Выявлено также, что замена T15 в гене *ihnA* в генотипах группы *non-Beijing* встречалась достоверно чаще, чем в группе *Beijing* (48,1% и 16,7% соответственно, $p < 0{,}01$). Также в семействе *non-Beijing* не были обнаружены мутации Ile335Val в гене *katG*, которые были выявлены у 11 штаммов группы Beijing.

В семействе *non-Beijing* мутацию Ser531Leu в *rpoB* чаще определяли у штаммов семейств *Ural*, *LAM9*, *T1* и *Manu2*, в свою очередь Ser315Thr в *katG* – среди *T1* и *Manu2*, а в сочетании с мутацией *T15* (*ihnA*) – в штаммах подсемейств *LAM9* и *Ural*.

В гене *rrs* среди штаммов *non-Beijing* определен только один тип мутаций a1401g. Среди штаммов *Beijing* наблюдали также редкие случаи мутации g1484t (всего два).

Обобщенные результаты ЛЧ исследуемых штаммов, принадлежащих группам *Beijing* и *non-Beijing*, представлены в таблице 11.

Заключение

На основе эпидемиологически значимой выборки больных туберкулезом, состоявших на учете в г. Москве в 2014 г., с помощью сполиготипирования и молекулярно-генетических тест-систем были изучены штаммы МБТ с МЛУ, циркулирующие на территории Москвы. Исследование показало их неоднородность по DR-локусу хромосомы, что являлось индивидуальной характеристикой каждого штамма. Лекарственная устойчивость наиболее значимых «мегасемейств», таких как *Beijing*, была обусловлена мутациями, которые связаны с высоким уровнем устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам, формируя тем самым высоко трансмиссивные, эпидемиологически опасные и трудно поддающиеся химиотерапии штаммы МБТ. Однако отмечено смещение частоты распределения МБТ с ШЛУ (нарастание ЛУ) в сторону генотипов *non-Beijing*.

Литература

1. Балабанова Я.М., Николаевский В.В., Радди М. и др. Преобладание штаммов Mycobacterium tuberculosis семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 2. – С. 31-37.

2. Василенко Н.В., Будрицкий А.М. Современные взгляды на генетические семейства M. tuberculosis // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13. – № 5. – С. 16-22.

3. Воронкова О.В., Уразова О.И., Хасанова Р.Р. и др. Генетическая характеристика M. tuberculosis – возбудителей остропрогрессирующего деструктивного туберкулеза легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 1. – С. 12-18.

4. Мокроусов И.В., Вязова А.А., Старкова Д.А. и др. Высокоразрешающее типирование штаммов генотипа Beijing российской популяции Mycobacterium tuberculosis // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2012. – № 7. – С. 46-53.

5. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу за 2014 год / Под. ред. Е.М. Богородской и В.И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2015. – 168 с.

6. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу за 2017 год / Под. ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2018. – 188 с.

7. Сапожникова Н.В., Скворцова Л.А., Павлова М.В. и др. Туберкулез легких, вызванный Mycobacterium tuberculosis различных генотипов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 10. – С. 13-15.

8. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

9. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М.,2015. – 312 с.

10. Умпелева Т.В., Кравченко М.А., Еремеева Н.И. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов Mycobacterium tuberculosis, циркулирующих на территории Уральского региона России // Инфекции и иммунитет. – 2013. – № 1 – С. 21-28.

11. Brossier F., Veziris N., Truffot-Pernot C. et al. Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low – and high-level resistance // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – N. 10. – P. 3659-64.

12. Brudey K., Driscoll J., Rigouts L. et al. Mycobacterium tuberculosis complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology // BMC Microbiol. – 2006. – N. 6:23. DOI:10.1186/1471-2180-6-23.

13. Canadian multicentre laboratory study for standardized second-line antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 2010. – N. 10. – P. 1128-1150.

14. Crudu V., Merker M., Lange C. et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19. – P. 1520-1523.

15. Crudu V., Romanceno E., Noroc E. et al. Beijing and H4/Ural genotypes of M.tuberculosis are predominatig among M&XDR patients in Moldova // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18. – 157 p.

16. Du Q., Dai G., Long Q. et al. Mycobacterium tuberculosis rrs A1401G mutation correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 77. – P. 138-142.

17. Dubiley S., Ignatova A., Mukhina T. et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in the Tula area, Central Russia, before the introduction of the directly observed therapy strategy // Clin. Microbiol. Infect. – 2010. – Vol. 16. – P. 1421-1426.

18. Global tuberculosis report 2013. – Geneva: WHO, 2013. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.hyml. (Дата обращения 01.04.2019).

19. Gori A., Bandera A., Marchetti G. et al. Spoligotyping and Mycobacterium tuberculosis // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11. – N. 8. – P. 1242-1248.

20. Huang W., Chi T., Wo M. et al. Performance assessment of the GenoType® MTBDRsl test and DNA sequencing for the detection of second-line and ethambutol drug resistance among patients with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 49. – P. 2502-2508.

21. Ignatova A., Dubiley S., Stepanshina V. et al. Predominance of multi-drug-resistant LAM and Beijing family strains among Mycobacterium tuberculosis isolates recovered from prison inmates in Tula Region, Russia // Journal of Medical Microbiology. – 2006. – V.55. – P. 1413-1418.

22. Kovalev S.Y., Kamaev E.Y., Kravchenko M.A. et al. Genetic analysis of mycobacterium tuberculosis strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. – P. 746-752.

23. Mokrousov I. Molecular structure of Mycobacterium tuberculosis population in Russia and its interaction with neighboring countries // Int. J. Mycobacteriol. – 2015. – Vol. 4. – P. 56-57.

24. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of Mycobacterium tuberculosis // Infect. Genet. Evol. – 2012. – Vol. 12. – P. 619-629.

25. Mokrousov I., Vyazovaya A., Narvskaya O. Mycobacterium tuberculosis Latin American-Mediterranean family and its sublineages in the light of robust evolutionary marker // Journal of Bacteriology. – 2014. – Vol. 196. – N. 10. – P. 1833-1841.

26. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T. et al. Mycobacterium tuberculosis population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region // PLoS One. – 2012. – Vol. 7: e41318.

27. Mokrousov I., Vyazovaya A., Solovieva N. et al. Trends in molecular epidemiology of drug-resistant tuberculosis in Republic of Karelia, Russian Federation // BMC Microbiol. – 2015. – Vol. 279. – N. 15. – P. 1-10.

28. Nosova E., Bukatina A., Isaeva Y. et al. Analysis of mutation in the gyrA and gyrB genes and their association with the resistance of Mycobacterium tuberculosis to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin // J. Med. Microbiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 108-113.

29. Pang Y., Lu J., Wang Y. et al. Study of the rifampin monoresistance mechanism in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – Vol. 57. – N. 2. – P. 893-900.

30. Ramazanzadeh R., Sayhemiri K. Prevalence of Beijing family in Mycobacterium tuberculosis in world population: Systematic review and meta-analysis // Int. J. Mycobacteriol. – 2014. – Vol. 3. – P. 41-45.

31. Reynaud Y., Millet J., Rastogi N. Genetic structuration, demography and evolutionary history of Mycobacterium tuberculosis LAM9 sublineage in the Americas as two distinct subpopulations revealed by bayesian analyses // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. 1-15.
32. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G.E., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials // J. Clin. Microbiol. – 2006 –Vol. 44. – N. 3. – P. 688-692.
33. Sola C., Filliol I., Gutierrez M. et al. Spoligotype database of Mycobacterium tuberculosis: biogeographic distribution of shared types and epidemiologic and phylogenetic perspectives // Emerg. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 7. – N. 3. – P. 390-396.
34. Vasconcellos S., Acosta C., Gomes L. et al. Strain classification of Mycobacterium tuberculosis isolates in Brazil based on genotypes obtained by spoligityping, mycobacterial interspersed repetitive unit typing and the presence of large sequence and single nucleotide polymorphism // PLoS One. – 2014. – Vol. 9: e107747.
35. Vyazovaya A, Mokrousov I, Solovieva N. et al. Tuberculous spondylitis in Russia and prominent role of multidrugresistant clone Mycobacterium tuberculosis Beijing B0/W148 // Antimicrob Agents Chemother. – 2015. – Vol. 59. – P. 2349-57.

Сведения об авторах

Хахалина Анастасия Александровна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: nastec@bk.ru

Краснова Мария Александровна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: dna77@mail.ru

Белиловский Евгений Михайлович *– заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3
Тел. +7 (915) 190-90-10
e-mail: belilo5@mail.ru

Перетокина Ирина Витальевна *– врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33
e-mail: iraperetokina@yandex.ru

Носова Елена Юрьевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: rna68@rambler.ru

Сафонова Светлана Григорьевна *– заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-08-76
e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

УДК 616.24-002.5:615.281.9:616-08-059:16.24-089.87::[577.21+57.083.1]

РОЛЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА В ОПРЕДЕЛЕНИИ РЕЖИМОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Некрасов, В.Н. Трусов, Т.К. Токаев, Г.И. Семенов, Д.А. Иванова, М.М. Журавлева
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

THE ROLE OF LABORATORY EXAMINATION OF SURGICAL MATERIAL BY DIFFERENT METHODS IN DETERMINING THE REGIMEN OF ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY

E.V. Nekrasov, V.N. Trusov, T.K. Tokaev, G.I. Semenov, D.A. Ivanova, M.M. Zhuravleva

У 113 больных туберкулезом легких исследован операционный материал микроскопическим, бактериологическим и молекулярно-генетическими методами. При микроскопии резектата кислотоустойчивые микобактерии выявляли в 70,8% случаев, при бактериологическом исследовании рост M. tuberculosis получен в 17,7% случаев. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК микобактерии туберкулеза выявляли в 82,3% (95% ДИ 74,2-88,3%). В 21,2% (95%ДИ 14,6-29,7%) случаев по данным молекулярно-генетического исследования операционного материала получена впервые диагностированная лекарственная устойчивость M. tuberculosis, что позволило в ранние сроки после операции оптимизировать схему лечения.

***Ключевые слова**: туберкулез, лекарственная устойчивость, хирургическое лечение, операционный материал, молекулярно-генетический метод*

In 113 patients with pulmonary tuberculosis, the surgical material examined using microscopic, bacteriological, and molecular genetic methods. Microscopic examination revealed acid-resistant mycobacteria in 70.8% of cases; the growth of M. tuberculosis detected in 17.7% of cases. A molecular genetic method revealed the DNA of M. tuberculosis in 82.3% (95% CI 74.2-88.3%). According to the results of molecular genetic studies of the surgical material, the drug resistance of M. tuberculosis was newly diagnosed in 21.2% (95% CI 14.6-29.7%) of cases, which helpes to optimize the treatment regimen in the early stages after surgery.

***Key words**: tuberculosis, drug resistance, surgical treatment, surgical material, molecular genetic method.*

Введение

Одним из важных компонентов комплексного лечения больных туберкулезом легких является хирургический метод [7, 10, 12]. На эффективность последнего влияет множество факторов: сроки до- и послеоперационного лечения, социальный статус пациентов, переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП), сопутствующие заболевания, наличие бактериовыделения и лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), полученных из мокроты и операционного материала [8, 9, 13]. Правильно подобранная схема лечения пациентов, основанная в том числе на данных лабораторного исследования операционного материала, влияет на эффективность лечения, частоту обострений и рецидивов в послеоперационном периоде [5, 11]. По данным литературы, во фтизиохирургической практике активно стал применяться молекулярно-генетический метод (МГМ) исследования операционного материала, при этом частота выявления ДНК МБТ варьирует от 76,4 до 97,9% [1, 3, 6]. Отмечено, что спектр лекарственной чувствительности (ЛЧ), определенной разными лабораторными методами, может различаться у МБТ, выделенных из мокроты и из операционного материала. Важной проблемой остается выявление скрытой ЛУ МБТ у пациентов без бактериовыделения [1, 4, 5]. Полученная при этом информация в кратчайшие сроки позволяет корректировать послеоперационную схему химиотерапии.

Цель исследования

Оценить частоту выявления различными лабораторными методами лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам микобактерий туберкулеза, выделенных из операционного материала.

Материалы и методы исследования

Исследован операционный материал 113 пациентов, оперированных по поводу туберкулеза легких в туберкулезном хирургическом отделении № 2 Клиники № 1 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» в 2016 году, – 69 (61,1%) мужчин и 44 (38,9%) женщины. По поводу впервые выявленного туберкулеза прооперировано 87 (76,9%) пациентов, туберкулеза с хроническим течением – 26 (23,1%). Бактериовыделение при выявлении имело

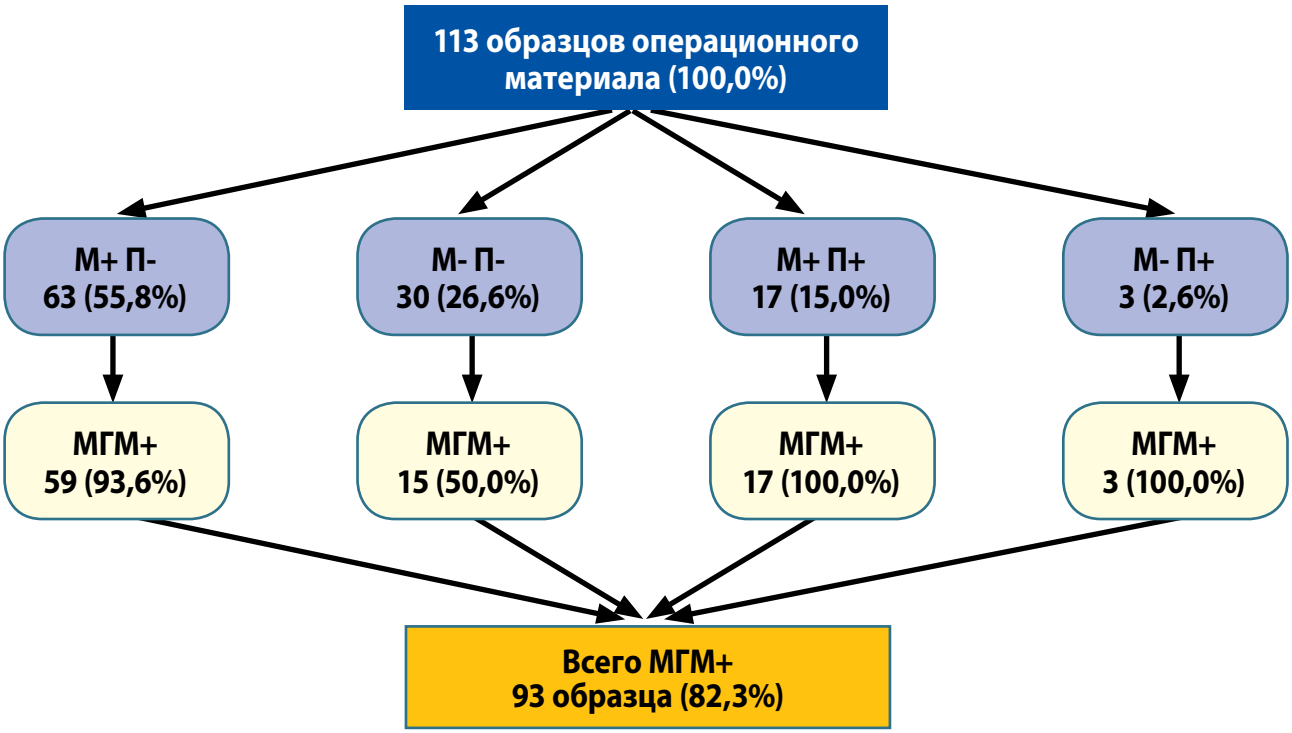


Рис 1. Выявление M. tuberculosis и ДНК M. tuberculosis по данным микроскопических, бактериологических и молекулярно-генетических исследований операционного материала у 113 оперированных пациентов:
М – люминесцентная микроскопия операционного материала («+» наличие, «-» отсутствие КУМ);
П – бактериологический посев операционного материала («+» наличие, «-» отсутствие роста МБТ);
МГМ – молекулярно-генетический метод исследования операционного материала («+» наличие ДНК МБТ)

место у 56 пациентов (49,6%), из них у 31 (55,3%) выявлена ЛУ МБТ. У 57 чел. (50,4%) на дооперационном этапе МБТ не были выявлены. На момент выполнения оперативного вмешательства бактериовыделение сохранялось у 16 (14,2%) пациентов.

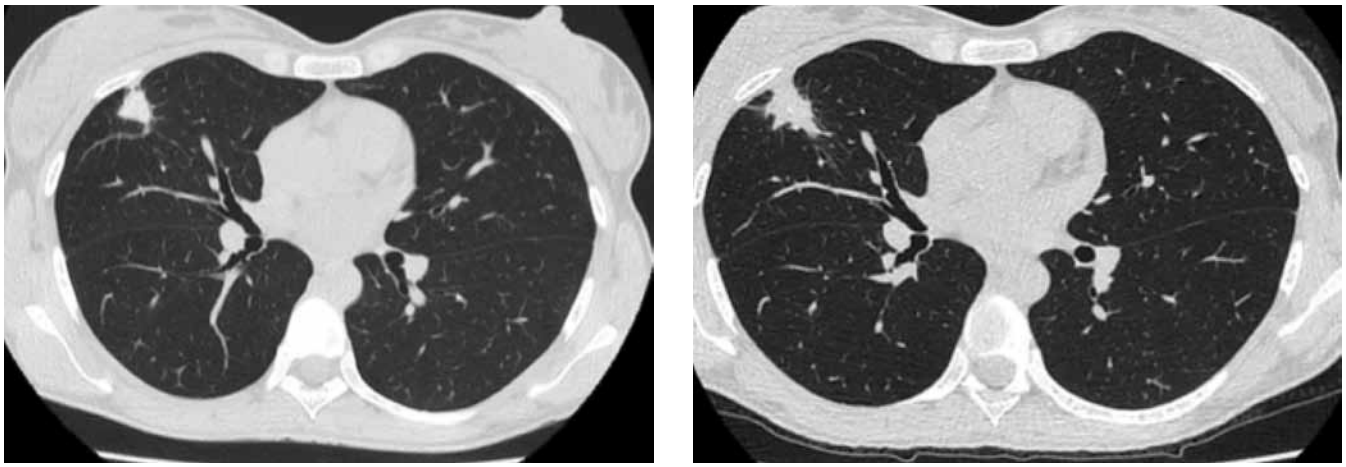
Всем больным проведены различные виды резекционной хирургии легких: резекции в пределах одного сегмента выполнены 39 (34,5%) пациентам, в пределах двух сегментов – 35 (31%), лобэктомии – 15 (13,3%), комбинированные резекции – 17 (15%), пульмонэктомии – 7 (6,2%) пациентам.

Все образцы операционного материала (ткани каверны, туберкулемы) исследованы с помощью люминесцентной микроскопии, микробиологических и молекулярно-генетических методов на наличие МБТ и ДНК МБТ. Посев и определение лекарственной чувствительности к ПТП I и II ряда производили на жидкой среде в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 и на плотной среде (Финн-2). МГМ включали использование ПЦР в реальном времени («Амплитуб РВ», «Синтол», Россия) и биологических микрочипов («ТБ-БИОЧИП», «ТБ-БИОЧИП-2», «ТБ-ТЕСТ», «БИОЧИП-ИМБ», Россия). При этом выявляли ЛУ к трем главным ПТП – изониазиду, рифампицину, фторхинолонам, в ряде случаев к аминогликозидам и этамбутолу.

Статистическая обработка в среде программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics version 21.0 включала использование дескриптивных методов, при оценке вероятности положительного результата методики – расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). При оценке согласованности результатов лабораторных методик рассчитывали коэффициент каппа Коэна. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица. Характеристика лекарственной устойчивости M. tuberculosis, выделенных из операционного материала (результаты микробиологического исследования)

Группа пациентов	Число пациентов с разными типами лекарственной устойчивости (*абс.*)			Итого	
	Полирезистентность	МЛУ	ШЛУ	*абс.*	%
С впервые выявленной ЛУ МБТ	2	10	1	13	65,0
С одинаковым спектром ЛУ МБТ при выявлении в мокроте и в операционном материале	1	1	1	3	15,0
С эффектом амплификации ЛУ МБТ	–	1	3	4	20,0
Всего	**3**	**12**	**5**	**20**	**100,0**



а б

Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Б.: а) при выявлении, б) через один месяц лечения по III режиму противотуберкулезной химиотерапии

Результаты исследования и обсуждение

При люминесцентной микроскопии содержимого туберкулем или каверн кислотоустойчивые микобактерии выявлены у 80 (70,8%) пациентов.

Методом посева МБТ выделены только у 20 (17,7%) пациентов. Из них в 65% случаев (13 пациентов) при исследовании полученной культуры МБТ ЛУ выявлена впервые, что составило 11,5% из всех оперированных пациентов. Еще у 3 пациентов (15% случаев) спектр ЛУ МБТ был такой же, как и у выделенных из мокроты перед операцией, а у 4 (20%) пациентов наблюдался эффект амплификации ЛУ. У 12 (60%) из этих 20 пациентов выявлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ, у 5 (25%) – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ и у 3 (15%) – полирезистентность МБТ (таблица). У 93 (82,3%) пациентов при посеве операционного материала роста МБТ не получено.

Чувствительность МГМ при исследовании операционного материала была более высокой: ДНК МБТ выявлена у 93 из 113 пациентов (82,3%, 95% ДИ 74,2–88,3%). Из рисунка 1 видно, что у пациентов с положительными микроскопией и посевом резектата на МБТ ДНК выявляли чаще – в 100% образцов (95%ДИ 78,4–100%), по сравнению с образцами, в которых МБТ обнаруживали только одним из перечисленных методов (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,14–1,44) или не обнаруживали вообще (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,48–3,09). В образцах с негативным результатом и посева, и микроскопии ДНК возбудителя выявлена в 50% (95% ДИ 33,1–66,9%) случаев.

Следует отметить, что ДНК возбудителя выявлена у 74 из 93 пациентов (79,6%, 95% ДИ 70,2–86,6%) с отрицательным посевом операционного материала. Из них в 17,6% случаев (13 пациентов, 11,5% из всех оперированных больных) впервые выявлена ЛУ, ассоциированная с мутациями в геноме МБТ.

У 11 из 20 (55%) пациентов с положительным посевом операционного материала ЛУ МБТ впервые выявлена молекулярно-генетическим методом, что составило 9,7% из всех пациентов. В трех случаях выявлены расхождения спектра ЛУ МБТ, полученного с помощью микробиологического и молекулярно-генетического методов, по главным препаратам – изониазиду или рифампицину. Еще в двух случаях с помощью МГМ выявлены ДНК, ассоциированные с чувствительностью МБТ ко всем ПТП, далее методом посева у них установлено наличие МЛУ МБТ.

Результаты определения ЛУ по данным исследования мокроты и операционного материала (с помощью МГМ) показа-

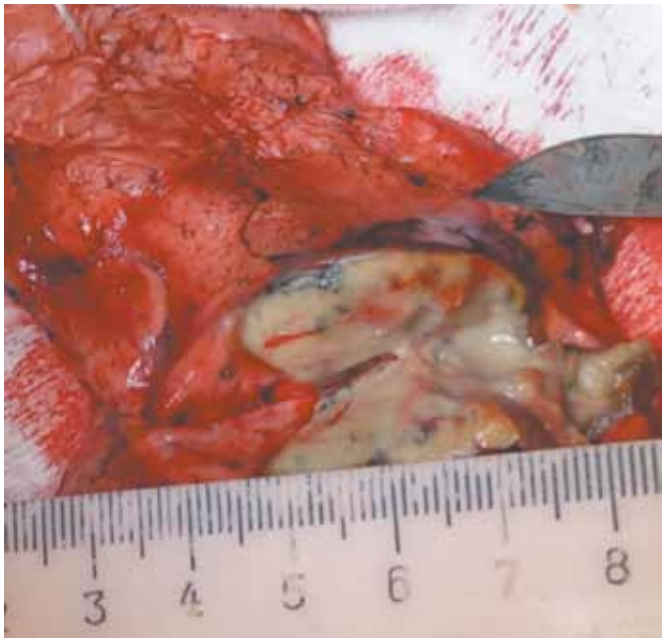


Рис. 3. Операционный материал пациентки Б. Макропрепарат средней доли правого легкого: фокус с полостью распада, с жидким казеозом, вокруг фиброз

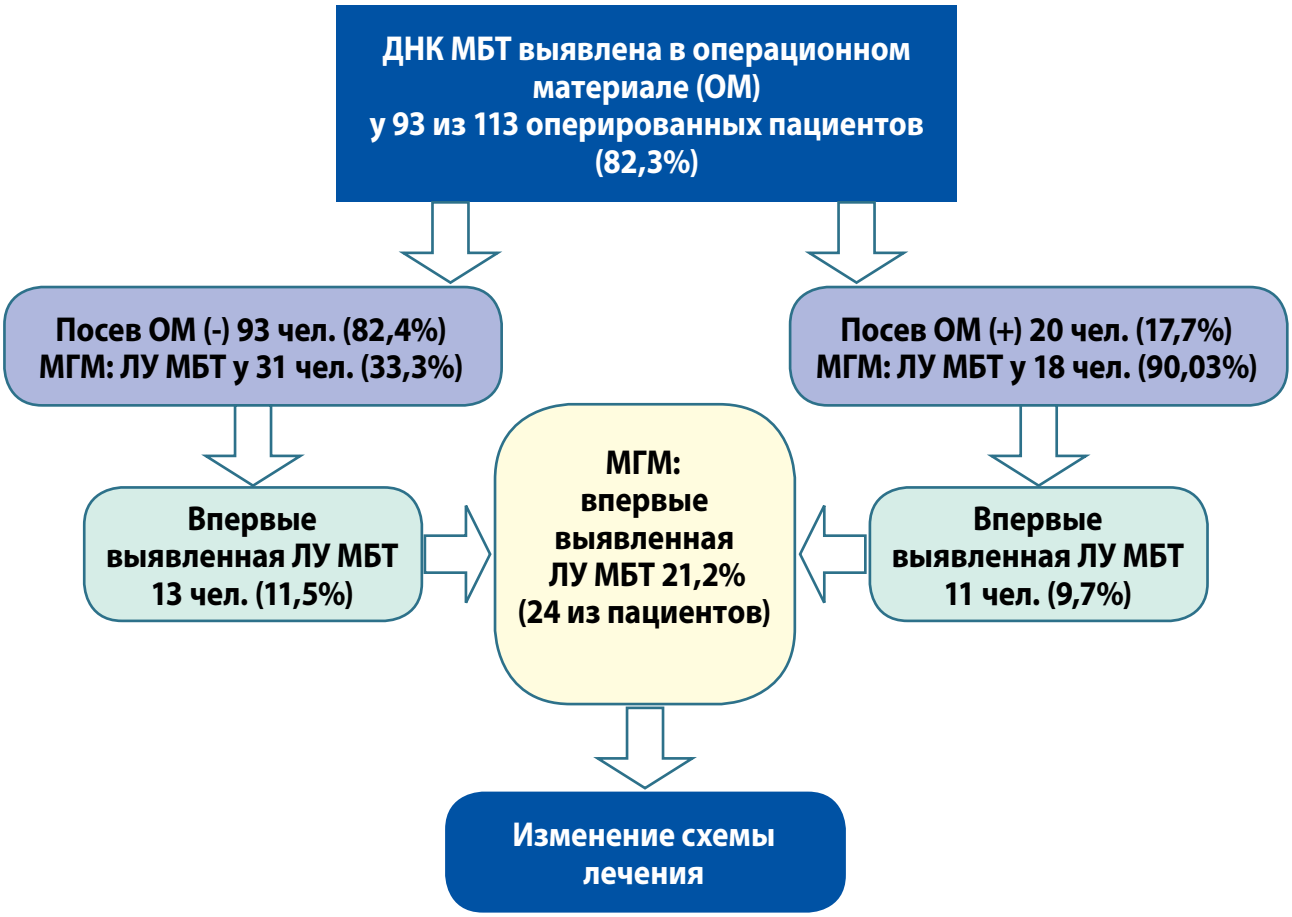


Рис. 4. Частота первичного выявления ЛУ МБТ по данным молекулярно-генетического исследования операционного материала у пациентов с отрицательным и положительным посевом резектата легкого

ли высокую степень согласованности (коэффициент к = 0,47, $p < 0{,}001$). У пациентов с лекарственной устойчивостью МБТ по данным исследования мокроты шансы обнаружить возбудителя с ЛУ в операционном материале были значимо выше (ОШ = 13,3, 95% ДИ 4,5–38,4).

Использование МГМ при исследовании операционного материала позволило в короткие сроки (первые 2–3 суток после операции) выявить ДНК МБТ, ассоциированные с ЛУ, у 24 из 82 (29,3%, 95% ДИ 20,5–39,9%) пациентов с сохраненной ЛЧ МБТ к ПТП в мокроте и пациентов без бактериовыделения, что составило 21,2% из всех оперированных пациентов (95% ДИ 14,6–29,7%). В частности, среди оперированных пациентов без бактериовыделения с момента выявления заболевания и до операции (57 чел., 50,4%) в 35% случаев МГМ (у каждого третьего) выявлена впервые диагностированная ЛУ МБТ.

Таким образом, у каждого пятого оперированного больного, по данным МГМ, в операционном материале выявлялась впервые диагностированная ЛУ *M. tuberculosis*, что позволило в ранние сроки корректировать схему лечения в послеоперационном периоде, с переводом пациента на II (8 чел.), IV (12 чел.) или V (4 чел.) режим химиотерапии. Клиническое излечение констатировано у всех прооперированных больных. При динамическом наблюдении в течение двух лет реактивации туберкулезного процесса ни в одном случае не выявлено.

Клинический пример

Пациентка Б., 36 лет, диагноз при выявлении: Новообразование средней доли правого легкого неясной этиологии (туберкулез? опухоль?). Сопутствующий диагноз: Внепеченочная портальная гипертензия. OU миопия слабой степени. Врожденный вывих тазобедренных суставов.

При КТ органов грудной клетки при выявлении в С4 правого легкого определялся фокус с относительно четкими контурами, размерами 20 × 15 мм, в толще фокуса и рядом с ним – кальцинаты, слева в нижней доле – мелкий кальцинат. Проба с антигеном туберкулезным рекомбинантным положительная (папула 5 мм), тест TSPOT.TB – также с положительным результатом. При фибробронхоскопии патологии не выявлено, при гистологическом исследовании чрезбронхиального биоптата легкого признаков гранулематозного воспаления и опухолевого роста не выявлено. При исследовании мокроты и бронхиального смыва всеми методами МБТ не выявлены.

Начато лечение по III стандартному режиму химиотерапии. При контрольной КТ через один месяц отмечена отрицательная динамика в виде нарастания инфильтрации в С4 правого

легкого, появления перибронхиальной инфильтрации по направлению к корню. В структуре образования – кальцинат (рис. 3). Представлена на комиссию по торакальной хирургии: в связи с отрицательной динамикой по данным КТ ОГК на фоне химиотерапии, онкологической настороженностью определены показания к оперативному лечению – удалению средней доли правого легкого со срочным гистологическим исследованием.

Проведена лечебно-диагностическая операция: средняя лобэктомия правого легкого. Макроскопическая картина операционного материала: фокус с полостью распада, с жидким казеозом, вокруг фиброз. Заключение гистологического исследования операционного материала: инфильтративный туберкулез (рис. 4).

При исследовании содержимого фокуса в легком на микобактерии методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены, при посеве на жидкие и плотные среды рост МБТ не получен. По данным МГМ – найдены ДНК МБТ, определена устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и аминогликозидам (ШЛУ), чувствительность к этамбутолу. Пациентка представлена на центральной врачебной комиссии, установлен диагноз впервые выявленного инфильтративного туберкулеза средней доли правого легкого, МБТ(-), ШЛУ МБТ (ЛУ к H, R, Fq, Km по результатам исследования операционного материала). Переведена на V режим химиотерапии с включением моксифлоксацина, циклосерина, протионамида, пиразинамида, этамбутола.

Заключение

При микроскопии резектата КУМ выявляли в 70,8% случаев, при посеве рост МБТ получен в 17,7% случаев. Все полученные методом посева культуры МБТ были лекарственно-устойчивыми. Чувствительность МГМ оказалась максимальной: ДНК МБТ выявляли в 82,3%, т.е. в 4,6 раза чаще, чем культуральным методом, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [6].

По данным посева операционного материала доля случаев впервые выявленной ЛУ МБТ среди всех прооперированных пациентов составила 11,5%, по данным МГМ – 21,2% (рис. 4). Таким образом, у каждого пятого оперированного больного (среди пациентов без ранее определенного бактериовыделения – у каждого третьего) по данным МГМ в операционном материале выявлялась не диагностируемая ранее ЛУ МБТ, что позволило в ранние сроки корректировать схему лечения в послеоперационном периоде с переводом пациента на II, IV или V режим химиотерапии. В случае несовпадения ЛУ МБТ в резектате по данным МГМ и бактериологического метода при назначении адекватной послеоперационной схемы химиотерапии необходимо опираться на результат, свидетельствующий о наличии впервые полученной ЛУ либо о ее усилении.

В заключение необходимо отметить важность обнаружения ЛУ МБТ всеми возможными методами на дооперационном этапе (при выявлении туберкулеза легких у пациентов). В случае проведения операции обязательное исследование операционного материала микробиологическими и молекулярно-генетическим методами позволяет уточнить наличие ЛУ МБТ или эффект ее амплификации на фоне проводимого лечения, назначить адекватную схему химиотерапии, уменьшить вероятность развития обострений и рецидивов в послеоперационном периоде.

Литература

1. Белоусова К.В. Характеристика клинически значимых биологических свойств возбудителя туберкулеза, выделенного из резецированных участков легких больных туберкулезом: Автореф. дис. … канд. биол. наук. – Екатеринбург, 2013. - 25 с.

2. Бобровская К.В., Кравченко М.А., Бердников Р.Б. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза, полученных из мокроты и операционного материала больных с туберкулемами легких // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 2 (107). – С. 50-53.

3. Вахрушева Д.В., Еремеева Н.И., Умпелева Т.В., Белоусова К.В. Опыт применения технологии «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия) в диагностическом алгоритме // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 10. – С. 29-35.

4. Елипашев А.А., Полуэктов Е.И., Шпрыков А.С. Значение бактериологического исследования операционного материала у больных туберкулезом легких // Медицинский альманах. – 2015. – № 5 (40) – С. 118-121.

5. Ениленис И.И. Эффективность частичных резекций легких в комплексном лечении деструктивного туберкулеза у больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2008. – 22 с.

6. Исакова А.И., Носова Е.Ю., Гармаш Ю.Ю. и др. Современные молекулярно-генетические технологии в диагностике туберкулеза при исследовании операционного материала // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 1. – С. 12-19.

7. Рейхруд М.В., Краснов Д.В., Краснов В.А. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, проживающих в регионе с высокой распространенностью заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 2. – С.13-15.

8. Рогожина Н.А. Причины реактивации туберкулеза легких после хирургических вмешательств, проведенных у впервые выявленных больных, на ранних сроках лечения и меры их профилактики: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1994. – 16 с.

9. Рогожкин П.В, Бородулина Е.А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 3. – С. 24-28.

10. Стрелис А.К., Стрелис А.А., Анастасов О.В. и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 2. – С. 48-53.

11. Стрелис А.А. Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза легких и клиническая реабилитация больных: Автореф. дис. … докт. мед. наук. – Томск, 2005. – 49 с.

12. Olcmen A., Gunluoglu M., Denir A. et al. Role and out care of surgery for pulmonary tuberculosis // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2006. –Vol. 14. – P. 363-366.

13. Wang L., Xia F., Li F. et al. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Medicine. – 2017. – Vol. 96. – N. 50. – P. e9109-e9109 (1).

Сведения об авторах

Некрасов Евгений Викторович *– врач торакальный хирург туберкулезного хирургического отделения № 2 Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-93, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: evgen-74@yandex.ru

Трусов Всеволод Николаевич *– заведующий туберкулезным хирургическим отделением (торакальным) ГБУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 имени профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское шоссе, д. 29
Тел. 8 (495) 572-71-45, тел./факс 8 (495) 572-71-45
e-mail: trusovvsevolod@yandex.ru

Токаев Тимур Казбекович *– врач торакальный хирург туберкулезного хирургического отделения № 2 Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-93, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: tthoracic@gmail.com

Семенов Геннадий Иванович *– врач торакальный хирург туберкулезного хирургического отделения № 2 Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-93, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: gennadysemenov@gmail.com

Иванова Диана Александровна *– ученый секретарь ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 269-14-10, тел./факс +7 (495) 964-86-37
e-mail: d-ivanova@list.ru

Журавлева Марина Михайловна *– врач клинической лабораторной диагностики централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: 4816932@list.ru

УДК 616.24-002.5:[615.281.9+615.246]

ТЕРАПИЯ СОПРОВОЖДЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПОМОЩЬЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Е.В. Савинцева, О.Е. Русских, А.Р. Гайнутдинова
ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск, Удмуртская Республика

MAINTENANCE THERAPY BY FUNCTIONAL NUTRITION IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

E.V. Savintseva, O.E. Russkikh, A.R. Gainutdinova

У больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью частота токсико-аллергических нежелательных побочных реакций достигает 92%. Это является одной из причин низкой эффективности лечения вследствие прерывания курса химиотерапии для устранения возникающих расстройств. Проведено исследование коррекции нежелательных побочных реакций с помощью функционального питания, содержащего ферментированные растворимые и нерастворимые пищевые волокна в комплексе с короткоцепочечными жирными кислотами (линия «Рекицен-РД»). В исследовании приняли участие 33 человека с синдромом интоксикации и изменениями в клиническом и биохимическом анализах крови в виде эозинофилии, билирубинемии, повышении уровня АЛТ. Результаты исследования: уменьшение жалоб на синдром интоксикации в 72,7% случаев, нормализация уровня билирубина – в 90,9% случаев, АЛТ – в 81,8% случаев, эозинофилов – в 93,9% случаев.

***Ключевые слова**: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, терапия сопровождения, нежелательные побочные реакции, функциональное питание*

In patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, the incidence of toxic and allergic adverse reactions reaches 92%. This is one of the reasons for the low effectiveness of treatment due to the interruption of the course of chemotherapy in order to eliminate the disorders that arise. A study of the correction of undesirable side reactions with the help of functional nutrition of the line «Rekitsen-RD» was conducted. The study involved 33 people with intoxication syndrome and changes in clinical and biochemical blood tests in the form of eosinophilia, bilirubinemia, increased ALT levels. The results of the study: a decrease in complaints of intoxication syndrome in 72.7% of cases, a decrease in the level of bilirubin in 72.7% of cases, ALT in 78.5% of cases, and eosinophils in 91.6% of cases.

***Key words**: tuberculosis, multidrug resistance, maintenance therapy, undesirable side reactions, functional nutrition*

Введение

Туберкулез является важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено сохранением напряженной эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации [5]. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом служит основным фактором, определяющим возможность разрыва эпидемической цепочки передачи инфекции. Одной из причин низкой эффективности лечения является плохая переносимость противотуберкулезных препаратов вследствие высокой частоты нежелательных побочных реакций (НПР) [1]. По данным ряда исследований, частота НПР при использовании противотуберкулезных препаратов (ПТП) основного ряда варьирует от 12,5 до 67,8%, при включении в схему лечения резервных ПТП достигает 92% [2].

В связи с этим нужна временная или постоянная терапия сопровождения при лечении больных туберкулезом.

В настоящее время, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания [6], терапия сопровождения проводится гепатопротекторами, ферментативными препаратами, витаминами, пробиотиками и другими группами препаратов. Одним из перспективных способов коррекции НПР при лечении больных туберкулезом является применение функционального питания. Важнейшими ингредиентами функциональной пищи являются пищевые волокна (ПВ) [3]. ПВ относятся к растительным углеводам (полисахаридам), которые не метаболизируются ферментами макроорганизма. Патогенетической основой действия ПВ являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые образуются при ферментации ПВ нормофлорой толстого кишечника, а также «жесткие» структурные компоненты ПВ, обладающие сорбционной способностью. Ферментированные ПВ обладают высокой сорбционной способностью в отношении токсических агентов микробного и немикробного происхождения, а КЦЖК позволяют существенно активировать механизмы детоксикации и уменьшить проявления интоксикации [4].

Поступив в толстый кишечник, ПВ должны подвергнуться ферментации нормофлорой [4]. Необходимо помнить, что больные туберкулезом длительное время получают антибактериальную терапию, в связи с этим нередко развивается дисбиоз кишечника (30,5%). Таким образом, поступающие в организм ПВ не оказывают профилактического и лечебного эффекта.

Чтобы избежать этих ситуаций, рекомендуется использовать продукты, содержащие уже ферментированные растворимые и нерастворимые ПВ в комплексе с КЦЖК. Данным требованиям отвечает функциональное питание линии «Рекицен-РД», изготавливаемое из экологически безупречного сырья по оригинальной технологии и не содержащее посторонних включений (производство ЗАО «Ягодное», г. Киров).

Цель исследования

Изучить роль функционального питания препаратом «Рекицен-РД» в терапии сопровождения при лечении больных туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование проведено на базе БУЗ Удмуртской Республики «Республиканская клиническая туберкулезная больница Минздрава Удмуртской Республики», г. Ижевск. Открытый и нерандомизированный характер исследования обусловлен использованием в назначаемой терапии препарата, не имеющего в инструкции показания «туберкулез».

Отбор пациентов и включение их в исследование

В исследование были включены 33 больных туберкулезом легких (основная группа), находившихся на интенсивной фазе лечения в Республиканской клинической туберкулезной больнице Минздрава Удмуртской Республики с различной структурой туберкулезного процесса в легочной ткани. Информацию о больных заносили в специально составленную формализованную карту, включающую следующие разделы: социальные факторы (возраст, пол), медицинские факторы (клиническая форма туберкулеза, наличие бактериовыделения и лекарственной устойчивости, сопутствующие заболевания и вредные привычки). Особое внимание было обращено на клиническое течение туберкулеза (субъективные жалобы, изменения в клиническом и биохимическом анализах крови до и после приема курса препарата «Рекицен-РД»). Исследование проводили с добровольного письменного согласия пациентов.

Группа контроля, уравновешенная с группой наблюдения по полу, возрасту, клиническим формам и течению туберкулеза, включала 50 человек.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Наличие туберкулеза органов дыхания.
2. Жалобы интоксикационного характера (повышение температуры тела, общая слабость, потливость, снижение аппетита, тошнота).
3. Жалобы на тяжесть в правом подреберье и/или дискомфорт, болезненность при пальпации печени.
4. Изменения в общем анализе крови в виде эозинофилии, в биохимическом анализе крови – в виде повышения уровня общего билирубина (более 20 мкмоль/л) и АЛТ (менее 3 норм – маловыраженный, 3–5 норм – умеренный цитолитический синдром).
5. Возраст пациента – 18 лет и старше (без ограничения).
6. Тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского: больной способен как минимум сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала [7].

Участие пациента в исследовании прекращали при непереносимости препарата «Рекицен-РД».

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Согласно данным формализованных карт, в основной группе было следующее распределение пациентов по возрастному признаку: 18–39 лет – 17 чел. (51,5%), 40–59 лет – 15 чел. (45,5%), 60 лет и более – 1 чел. (3,0%); по половому признаку: 29 (87,8%) мужчин и 4 (12,2%) женщины.

По клиническим формам туберкулеза легких: туберкулема имелась у 1 чел. (3,0%), инфильтративный туберкулез легких – 27 чел. (81,9%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 1 чел. (3,0%), диссеминированный туберкулез легких – 4 чел. (12,1%). Наличие бактериовыделения было у 28 чел.

Таблица. Лабораторные показатели у включенных в исследование пациентов

Лабораторные показатели	Доля лиц с нормальными показателями (%)			
	основная группа (n = 33)		группа контроля (n = 50)	
	исходно	через 1 месяц химиотерапии в сочетании с препаратом «Рекицен-РД»	исходно	через 1 месяц химиотерапии
Эозинофилы	27,2	93,9	32,0	66,0
АЛТ	15,1	81,8	14,0	48,0
Билирубин	66,6	90,9	56,0	60,0

(84,8%), у 5 чел. (15,2%) – бактериовыделение отсутствовало. У 17 чел. (51,5%) туберкулез легких был с наличием полостей распада, у 16 чел. (48,5%) – полостей распада в легочной ткани не определялось. У 11 чел. (33,3%) была зарегистрирована широкая лекарственная устойчивость, у 17 чел. (51,5%) – множественная лекарственная устойчивость, у 5 чел. (15,2%) чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам была сохранена. Таким образом, больные получали химиотерапию по различным режимам (I, IV, V).

Распределение больных по сопутствующей патологии было следующим: сочетание заболеваний дыхательной системы, печени, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 2 чел. (6,0%), заболевания дыхательной системы – 6 чел. (18,2%), сочетание заболеваний дыхательной системы, печени – 10 чел. (30,3%), сочетание заболеваний дыхательной системы, ЖКТ – 3 чел. (9,1%), сочетание заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой систем – 3 чел. (9,1%), сочетание заболеваний дыхательной системы, печени, ВИЧ-инфекции – 7 чел. (21,3%), сочетание заболеваний дыхательной системы, печени, ЖКТ, ВИЧ-инфекции – 2 чел. (6,0%).

Вредных привычек не отмечено у 3 чел. (9,1%). У 18 чел. (54,5%) имелось сочетание двух и более вредных привычек (алкоголизация, табакокурение, употребление психоактивных веществ), только табакокурение зарегистрировано у 12 чел. (36,4%).

По субъективным данным у всех пациентов (33 чел., 100,0%) основной группы были зарегистрированы жалобы на слабость, повышение температуры до 37,5 °С и выше, редкий сухой кашель, снижение массы тела, боли в эпигастральной области, психоэмоциональную лабильность. В лабораторных данных наблюдали одновременное повышение уровня эозинофилов, АЛТ, общего билирубина – у 9 чел. (27,3%). Изолированное повышение уровня билирубина в 2 раза выше нормы наблюдалось у 2 чел. (6,0%), а уровень АЛТ выше нормы в 3–4 раза определялся у 28 чел. (84,8%). Повышенный уровень эозинофилов (более 5%) до исследования наблюдался у 24 чел. (72,7%). Таким образом, все больные основной группы уже имели нежелательные побочные эффекты химиотерапии туберкулеза, и прогнозировался высокий риск досрочного прекращения лечения.

Препарат «Рекицен-РД» пациенты принимали ежедневно на фоне интенсивной фазы лечения под контролем, по 1 столовой ложке (до 10 г) 3 раза в день во время еды, продолжительность приема – 30 дней.

Результаты исследования и обсуждение

После курса приема препарата «Рекицен-РД» уменьшение жалоб, улучшение общего самочувствия, нормализация работы кишечника отмечены у 24 чел. (72,7%, 95%ДИ 57,0–88,5%). В контрольной группе данные изменения наблюдались лишь у 15 чел. (30,0%, 95%ДИ 17,0–43,2%) ($p < 0,05$).

Динамика результатов лабораторных показателей до и после применения препарата «Рекицен-РД» представлена в таблице. Через один месяц после применения препарата у подавляющего большинства пациентов (22 чел., 93,9%), в лечении которых использовали «Рекицен-РД», нормализовался уровень эозинофилов (в контрольной группе – у 17 чел., 66,0%). Уровни АЛТ и билирубина достигли нормальных значений у 22 чел. (81,8%) и 8 чел. (90,9%) соответственно; в контрольной группе данные показатели были существенно ниже – 17 чел. (48,0%) и 8 чел. (60,0%) соответственно, ($p < 0,05$)). В течение месяца на фоне приема препарата «Рекицен-РД» отрывов от лечения не отмечено.

Заключение

Терапия сопровождения с помощью функционального питания, содержащего ферментированные растворимые и нерастворимые пищевые волокна в комплексе с короткоцепочечными жирными кислотами, проведенная у группы больных туберкулезом легких, получавших лечение по разным режимам, способствовала лучшей переносимости противотуберкулезных препаратов, уменьшению побочных реакций, нормализации лабораторных показателей крови и, как следствие, повышению приверженности к лечению опасных в эпидемиологическом отношении категорий больных туберкулезом.

Литература

1. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом: общие вопросы // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013 – № 1. – С. 57-58.

2. Колпакова Т.А., Татаринова А.А., Мальцев А.В. и др. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара // Медицина и образование Сибири. – 2015. – № 3. [Электронный ресурс]. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1736. (Дата обращения 25.05.2019).

3. Кузнецов В.Ф., Кулемин Л.М., Бондаренко В.М. Ферментированные пищевые волокна и короткоцепочечные жирные кислоты как компоненты функционального питания // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 188-191.

4. Кузнецов В.Ф., Кузнецов С.В., Кулемин Л.М. Пищевые волокна и метаболиты симбионтного пищеварения в обеспечении гомеостаза и адаптации // Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 84-85.

5. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.

6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2014. – 56 с.

7. Schag C.C., Heinrich R.L., Ganz P.A. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity and guidelines // J. Clin. Oncology. – 1984.- Vol. 2. – P. 187-193.

Сведения об авторах

Савинцева Елена Валерьевна *– ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России*

Адрес: 426034, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Тел. +7 (950) 167-38-77

e-mail: dzuseov@gmail.com

Русских Олег Евгеньевич *– заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент*

Тел. +7 (3412) 44-34-83

e-mail: olegr22@mail.ru

Гайнутдинова Азалия Рафасовна *– клинический ординатор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России*

Тел. +7 (912) 873-12-00

e-mail: gainutdinova.azalia@gmail.com

УДК 616-093::[616.24-002.5+616.34-008.314.4]

ВЫЯВЛЕНИЕ *C. DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАЦИОНАРОВ ФТИЗИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.И. Исакова, М.А. Краснова, Ю.Ю Гармаш, Т.В. Ванеева, Е.Ю. Носова, Д.К. Кремерова, С.Г. Сафонова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

DETECTION OF THE *C. DIFFICILE* INFECTION IN PATIENTS OF TB IN-PATIENT CLINIC

A.I. Isakova, M.A. Krasnova, Yu.Yu. Garmash, T.V. Vaneeva, E.Yu. Nosova, D.K. Kremerova, S.G. Safonova

По данным российских исследований, доля C. difficile-ассоциированной инфекция (КДИ) среди антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) составляет от 28,7 до 51,5%, однако КДИ, вызванная штаммами C. difficile гипервирулентного типа 027/NAP1/BI мало изучена. Несмотря на то что основными факторами развития заболевания являются прием антибактериальных препаратов и госпитализация, имеется мало работ, изучающих КДИ среди больных туберкулезом на фоне лечения ПТП. С помощью тест-системы Xpert C. difficile (Cepheid, США) исследовано 57 образцов кала, полученных от 57 пациентов с подозрением на КДИ, находящихся на стационарном лечении в отделениях ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Среди обследованных пациентов КДИ была обнаружена в 40,4%, из них в 91% случаев этиологическую роль в развитии заболевания играли штаммы C. difficile предположительно типа 027/NAP1/BI.

***Ключевые слова**: C. difficile-ассоциированная инфекция, C. difficile тип 027/NAP1/BI, диарея, противотуберкулезная терапия, антибиотико-ассоциированния диарея*

According to Russian researches, the rate of C. difficile infection (CDI) is 28,7–51,5% among patients with the antibiotic-associated diarrhea, but the CDI caused by hyper-virulent strain 027/NAP1/BI is less researched. The main factors of CDI are following: using antibacterial drugs and staying at a hospital. In spite of this, there are not many researches about emerging of CDI among patients which take antitubercular chemotherapy. We investigated 57 stool samples obtained from 57 TB patients admitted at Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis control of the Moscow Government Health Department. The samples were tested by Xpert C. difficile assay (Cepheid, USA). The rate of CDI among TB patients was 40,4%. In our investigation we detected CDI caused by strains of C. difficile presumptive type 027/NAP1/BI in 90% TB patients.

***Keywords**: C. difficile infection, C. difficile type 027/NAP1/BI, diarrhea, antitubercular chemotherapy, antibiotic-associated diarrhea*

Введение

В настоящее время отмечается рост заболеваемости *C. difficile*-ассоциированной инфекцией (КДИ). Так, в США число случаев КДИ в период с 2001 по 2010 гг. выросло с 45 до 82 на 100 тыс. населения [19]. В середине 2000-х гг. в странах Северной Америки [18], Англии [22], регионах континентальной Европы [16] и Азии [15] были зарегистрированы вспышки КДИ, вызванные штаммами *C. difficile* типа 027/NAP1/BI, характеризующегося гипервирулентностью и устойчивостью к фторхинолонам.

К особенностям штаммов *C. difficile* типа 027/NAP1/BI относят неконтролируемый синтез токсинов A и B, вызванный делецией в регуляторном гене *tcdCΔ117*, и продукцию дополнительного бинарного токсина [6, 22]. Штаммы *C. difficile* типа 027/NAP1/BI связаны с более тяжелым течением заболевания, высокой долей рецидивов и неблагоприятных исходов, таких как колэктомия и смерть [20].

Токсигенные штаммы *C. difficile* являются причиной как внебольничных, так и внутрибольничных вспышек КДИ. Источники и факторы риска внебольничной КДИ до конца не определены [7]. В случае нозокомиальной инфекции передача возбудителя осуществляется не только напрямую от инфицированного пациента, но и посредством загрязненных поверхностей и медицинского инвентаря. Способность *C. difficile* к образованию спор является причиной длительного сохранения бактерий в окружающей среде, что в конечном счете создает неблагоприятную санитарно-эпидемиологическую ситуацию в стационаре [5].

Помимо госпитализации к основным факторам риска развития КДИ относятся прием антибактериальных препаратов, пожилой возраст и перенесенные операции; использование цефалоспоринов III и IV поколений [13], фторхинолонов [18], карбапенемов [13] и клиндамицина [21] сопряжено с наиболее высоким риском. По данным российских исследований, доля КДИ среди антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) составляет от 28,7 до 51,5% [2, 8].

В настоящее время заболеваемость КДИ на фоне приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) остается неясной.

Некоторые исследователи связывают развитие КДИ с последствием приема рифампицина. Данные предположения были сделаны на основании отмеченного исчезновения диареи, вызванной *C. difficile* у больного туберкулезом (ТБ) после исключения рифампицина из режима ПТТ и рецидива КДИ после повторного включения рифампицина в схему лечения ТБ [10]. В то же время существует мнение, что возникновение КДИ не коррелирует с противотуберкулезной терапией (ПТТ) [4].

Согласно клиническим рекомендациям национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, диагностика КДИ должна быть основана на сборе анамнеза (недавнее применение антибиотиков), клинической картине (диарея) и результатах лабораторного исследования [9]. Авторы предлагают использовать трехэтапный алгоритм лабораторной диагностики КДИ, включающий в себя определение в просветных образцах кала глутаматдегидрогеназы (ГДГ), выявление токсинов А и В и выделение токсигенной культуры с последующим определением ее чувствительности к антибактериальным препаратам [9]. Наравне с этим существует двухэтапный алгоритм, основанный на определении в просветных образцах кала ГДГ, в случае получения положительного результата пробы далее необходимо исследовать на наличие специфичных токсинов [5, 9, 14]. Несмотря на многообразие имеющихся методов лабораторной диагностики КДИ, «золотой стандарт» до сих пор не определен и ни один из лабораторных тестов не может быть использован в качестве самостоятельного метода [5, 9].

Накопление знаний в области биологии *C. difficile* способствовало разработке новых более чувствительных и быстрых тестов, основанных на методе амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) (ПЦР, риботипирование, гель-электрофорез в пульсирующем поле, мультилокусный анализ и др.), что в конечном счете привело к увеличению выявления случаев КДИ [7]. Тем не менее вследствие описанной в литературе возможности носительства токсигенных штаммов, без клинических проявлений заболевания, место МАНК в лабораторной диагностике КДИ остается спорным [12]. Некоторые исследователи предлагают включить МАНК в алгоритм как один из этапов, другие оценивают эффективность и последствия перехода от двухэтапного алгоритма к применению МАНК как независимого метода для диагностики КДИ [14].

Согласно обзору обновленных практических рекомендаций IDSA и SHEA, быстрые и точные тесты, основанные на МАНК, могут применяться в качестве самостоятельного диагностического метода у пациентов с диареей [7].

В настоящее время в литературе имеется мало работ, посвященных исследованию заболеваемости КДИ в Российской Федерации в целом и среди пациентов, получающих ПТП [1, 4, 8].

Цель исследования

Выявить ДНК *C. difficile* у пациентов стационаров фтизиатрического профиля с подозрением на КДИ и оценить вклад штаммов *C. difficile* гипервирулентного типа 027/NAP1/BI в развитие КДИ.

Материалы и методы исследования

В период с мая 2017 г. по октябрь 2018 г. исследовано 57 проб кала, полученных от 57 пациентов с подозрением на КДИ, находящихся на стационарном лечении в отделениях ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». Критерии включения в исследование: наличие диареи более одного дня, нахождение в стационаре на момент начала диареи более чем 7 дней. Критерий исключения: диагноз КДИ в стадии осложнений. Больные были разделены на две группы.

Группу больных с диагнозом *C. difficile*-ассоциированная инфекция составили 23 пациента в возрасте от 19 до 72 лет (медиана 34 года, ИКР 29-52), среди которых было 11 мужчин и 12 женщин. Критерием постановки диагноза было увеличение привычной частоты опорожнения кишечника более чем на три раза в сутки с неоформленным стулом более одного дня и обнаружение в исследуемом образце кала ДНК токсигенного штамма *C. difficile*. В таблице 1. представлены данные о диагнозах пациентов с КДИ в отношении основного заболевания.

В группу больных с диагнозом антибиотико-ассоциированная диарея или колит были включены 34 пациента в возрасте от 19 до 75 лет (Med 32,5 года, ИКР 25,5-44), 13 мужчин и 21 женщина. Критерием постановки диагноза было увеличение привычной частоты опорожнения кишечника более чем на три раза в сутки с неоформленным стулом более одного дня и отрицательный результат лабораторного тестирования на ДНК токсигенного штамма *C. difficile*.

Образцы кала собирали в стерильные контейнеры в отделениях стационара, затем с помощью стерильного тампона материал переносили в стерильные промаркированные пробирки с транспортной средой. Диагностический материал исследовали с помощью тест-системы Xpert *C. difficile*

Таблица 1. Клинические диагнозы у пациентов с КДИ

Основной диагноз	Количество пациентов (*абс.*)
Диссеминированный туберкулез легких	2
Инфильтративный туберкулез легких	9
Казеозная пневмония	1
Локальный посттуберкулезный пневмосклероз с бронхоэктазами	1
Туберкулема легких	4
Очаговый туберкулез легких	1
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	1
Туберкулезный менингоэнцефалит	4
Всего	**23**

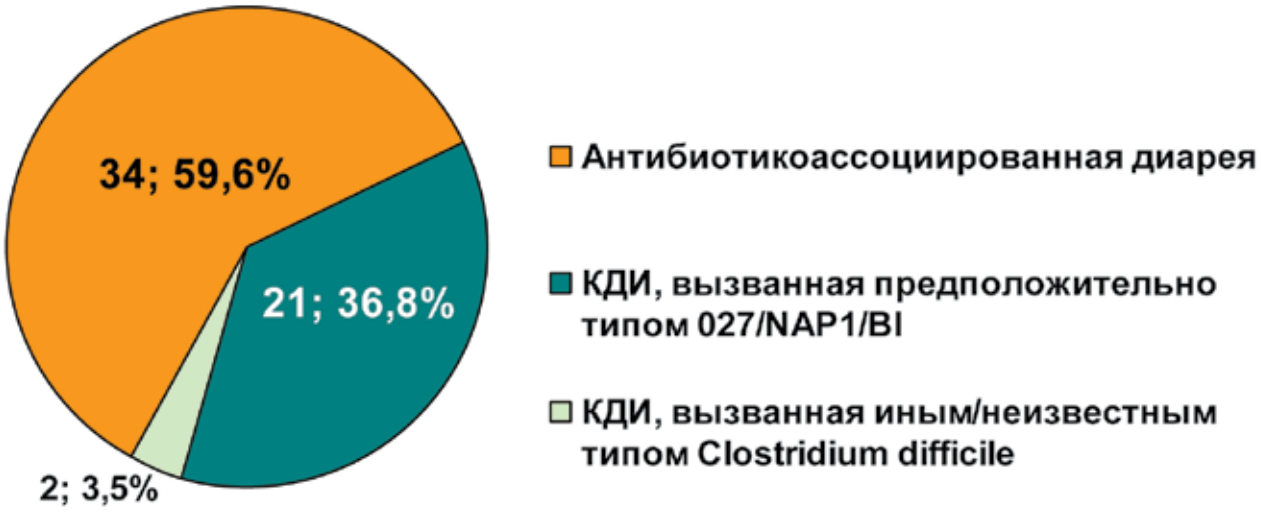


Рисунок. Обнаружение штаммов C. difficile среди пациентов с предполагаемой КДИ

(Cepheid, США) согласно инструкции производителя. Картриджный формат молекулярно-генетического исследования Xpert *C. difficile* (Cepheid, США) позволяет в течение 1 часа с высокой чувствительностью выявить в диагностическом материале ДНК токсигенного штамма *C. difficile* и дать ответ, относится ли выявленный штамм предположительно к гипервирулентному типу 027/NAP1/BI. Тест-система Xpert *C. difficile* («Cepheid», США) основана на амплификации в режиме «реального времени» участков генов токсина B (*tcdB*), комбинированного токсина (*cdt*) и делеции *tcdC* nt 117 (*tcdC*Δ117). При постановке Xpert *C. difficile* контакт оператора с пробой сводится к минимуму, что снижает вероятность возникновения кросс-контаминации и контаминации инструментов, оборудования и помещения.

Для статистической обработки данных использовали стандартные функции электронных таблиц MS Excel (пакет MS Office 2007). Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Данные, имеющие непараметрический характер распределения, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР).

Результаты исследования

Среди 57 обследованных пациентов у 34 (59,6%; 95%ДИ 46,7–71,4%) с диагнозом антибиотико-ассоциированная диарея или колит в образцах стула ДНК токсигенного штамма *C. difficile* не обнаружена. У 23 пациентов (40,4%; 95%ДИ 28,6–53,3%) в образцах стула выявлена ДНК *C. difficile*, продуцирующего токсины, у 21 (91%; 95%ДИ 73,2–97,6%) из которых детектирован предположительно тип 027/NAP1/BI, у двух пациентов (9%; 95%ДИ 2,4–26,8%) с диагнозом КДИ в образцах стула не обнаружены генетические детерминанты, характерные для типа 027/NAP1/BI.

В таблице 2 представлены данные о режимах ПТТ у пациентов с КДИ. Период развития КДИ от момента начала приема ПТП варьировал от 7 до 150 дней (медиана – 30 дней, ИКР – 30–75 дней).

Таблица 2. Режимы противотуберкулезной химиотерапии у пациентов с КДИ

Режим ПТТ	Количество пациентов (*абс.*)
I или модифицированный I	20
II	1
IV	1
Индивидуальный режим	1
Всего	**23**

В качестве терапии КДИ метронидазол применяли у трех (13%) пациентов из 23, ванкомицин – у двух (8,7%) пациентов и комбинацию ванкомицин + метронидазол – у 18 (78,3%) пациентов. После проведенной терапии КДИ у двух пациентов в период от 4 до 6 недель наблюдали второй эпизод КДИ, подтвержденный выявлением в образцах кала ДНК токсигенного *C. difficile*, предположительно типа 027/NAP1/BI.

Обсуждение

C. difficile, продуцирующий токсины, является одним из основных этиологических факторов развития антибиотико-ассоциированной диареи. Имеется мало данных о заболеваемости КДИ в Российской Федерации. В многоцентровом исследовании по изучению эпидемиологии КДИ, проведенном с апреля 2016 г. по апрель 2017 г. в 12 стационарах Москвы и Санкт-Петербурга среди 1245 пациентов с диагнозом ААД, положительные результаты лабораторных тестов (определение ГДГ и токсинов A и B в образцах стула) получены в 21,7% случаев, доля КДИ среди пациентов с ААД в нефтизиатрических стационарах варьировала от 0 до 44,3% [1]. В нашем

исследовании среди пациентов с подозрением на КДИ доля положительных результатов лабораторных тестов (выявление ДНК токсигенного *C. difficile*) составила 40,4%, что в два раза превышает средний показатель многоцентрового исследования среди стационаров нефтизиатрического профиля [1]. Стоит также принять во внимание тот факт, что в исследование не вошли пациенты с КДИ в стадии осложнений, направленные в стационары хирургического профиля.

Как говорилось ранее, некоторые исследователи считают, что развитие КДИ не коррелирует с ПТТ. Тем не менее многолетние наблюдения показали, что практически каждый антибиотик может быть причиной развития КДИ [7]. Имеется мало данных о встречаемости КДИ среди больных туберкулезом на фоне лечения ПТП. Так, заболеваемость КДИ в Южной Корее с 2008 по 2013 г. среди пациентов, получавших ПТТ, составила 2,83 случая на 1000 больных туберкулезом [17], в то время как, согласно исследованию, проведенному в Москве с 2013 по 2015 г. и включившему 10 675 впервые выявленных больных туберкулезом, заболеваемость только терминальной стадией КДИ составила 3,37 случая на 1000 пациентов [4]. Данные исследования в совокупности с нашими результатами демонстрируют, что развитие КДИ нередко встречается на фоне использования ПТП, что подчеркивает важность тщательного обследования пациентов с подозрением на КДИ.

Эпидемиологические исследования распространенности КДИ включают в себя не только выявление случаев КДИ, но и генетическое типирование штаммов *C. difficile*, вызвавших заболевание. Некоторые ПЦР риботипы *C. difficile* ассоциируют с более тяжелым течением заболевания, обусловленным генетическими особенностями возбудителя. В многочисленных работах, проведенных в странах Европы, продемонстрировано соотношение наиболее часто встречающихся ПЦР риботипов *C. difficile* [11]. Следует подчеркнуть, что наравне с ростом общего количества зарегистрированных случаев КДИ, отмечено увеличение числа вспышек КДИ, вызванных гипервирулентными штаммами *C. difficile* типа 027/NAP1/BI. Исследования, посвященные распространенности КДИ на территории России, редко затрагивают изучение состава циркулирующих ПЦР риботипов *C. difficile*. По данным исследования, проведенного в многопрофильной клинике Санкт-Петербурга, в 47,7% случаев среди пациентов с ААД в образцах кала обнаружена ДНК токсигенной *C. difficile* (Xpert *C. difficile;* Cepheid, США), однако ни в одной из этих проб не обнаружены генетические детерминанты, характерные для *C. difficile* типа 027/NAP1/BI [3]. В нашем исследовании среди пациентов с КДИ, в 91% случаев этиологическую роль в развитии заболевания играли штаммы *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI. Обобщенный опыт противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение распространения КДИ, показал, что для достижения эффективного контроля необходимо не только проводить работы по обработке помещений, рук медицинского персонала и медицинского инвентаря в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами, но также отслеживать случаи КДИ, вызванные тем или иным типом *C. difficile*.

Увеличение заболеваемости, тяжести течения, рецидивирования заболевания и летальности было связано с появлением гипервирулентного штамма *C. difficile* 027/NAP1/BI [7]. В нашем исследовании рецидивы КДИ наблюдались у двух пациентов (8,7%), подтвержденные выявлением в образцах стула ДНК токсигенной *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI. В качестве терапии КДИ у этих пациентов использовали комбинацию ванкомицина и метронидазола.

Вследствие использования комплексной ПТТ невозможно оценить корреляцию между приемом того или иного антибактериального препарата и развитием КДИ. Несмотря на это, внимание исследователей как возможный причинный фактор развития КДИ привлекает рифампицин; впервые взаимосвязь между приемом рифампицина и развитием псевдомембранозного колита была описана в 1980 г. [4]. Согласно нашим данным, доля пациентов с КДИ, в режим химиотерапии которых был включен рифампицин, составила 65,2%. У одного из этих пациентов был зарегистрирован рецидив КДИ, сопровождающийся выявлением в образце кала ДНК токсигенного *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI.

Лабораторная диагностика КДИ включает в себя многообразие методов: культуральное исследование, определение специфических токсинов в образцах кала, детекция ДНК токсигенных штаммов *C. difficile*. К сожалению, оптимальный метод лабораторной диагностики КДИ пока не определен, в связи с этим для достижения наибольшей чувствительности и специфичности предлагается использовать комплекс лабораторных тестов, где ключевым моментом в постановке диагноза является определение в образцах кала токсинов A и B, вызывающих повреждение слизистой оболочки кишечника [5, 7]. Однако чувствительность методов, выявляющих токсины A и B с помощью иммунологических тестов, проигрывает чувствительности методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот *C. difficile*. Возможность носительства токсигенных штаммов ограничивает применение последних, таким образом, некоторые авторы предлагают включить МАНК в алгоритм как один из этапов. Тем не менее, согласно клиническим рекомендациям, тесты, основанные на МАНК, могут быть использованы в качестве самостоятельных методов лабораторной диагностики КДИ только при обследовании пациентов, имеющих клинические проявления заболевания [7]. Клиницисты могут улучшить релевантность лабораторных тестов, обследуя только пациентов, у которых есть вероятность заболевания, обусловленного *C. difficile* [7]. В целом диагноз КДИ должен основываться на клинических признаках и симптомах в комбинации с лабораторными тестами, при этом

решение о необходимости терапии КДИ является клиническим и может быть обоснованным даже в случае отрицательных результатов всех лабораторных тестов [7]. Наравне с этим использование МАНК для диагностики КДИ среди пациентов, не имеющих клинических проявлений заболевания, может привести к гипердиагностике и необоснованной терапии.

Выводы

1. Применение теста Xpert *C. difficile* (Cepheid, США), предназначенного для определения ДНК токсигенной *C. difficile*, позволило выявить *C. difficile*-ассоциированную инфекцию у 23 (40,4%) из 57 пациентов с подозрением на КДИ, находящихся во фтизиатрическом стационаре.

2. *C. difficile*-ассоциированная инфекция преимущественно была вызвана штаммами токсигенной *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI, связанного с гипервирулентностью и устойчивостью к фторхинолонам. Так, ДНК токсигенной *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI была выявлена у 21 (91%) из 23 пациентов с КДИ.

3. У двух (8,7%) пациентов из 23 с КДИ в течение 2–8 недель отмечены повторные эпизоды диареи, сопровождающиеся выявлением в образцах стула ДНК токсигенного *C. difficile* предположительно типа 027/NAP1/BI, что можно расценить как рецидив КДИ.

Литература

1. Дмитриева Н.В., Клясова Г.А., Бакулина Н.В. и др. Распространенность Clostridium difficile-ассоциированной диареи у госпитализированных больных (результаты российского проспективного многоцентрового исследования) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 268-274.

2. Захарова Н.В., Филь Т.С. Антибиотикоассоциированная диарея: стратификация факторов риска развития инфекции Clostridium difficile в многопрофильном стационаре // Фарматека. – 2016. – № s5-16. – С. 60-64.

3. Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции Clostridium difficile // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. – № 3. – С. 81-85.

4. Зубань О.Н., Решетников М.Н., Скопин М.С. Антибиотикоассоциированный колит у больных туберкулезом в хирургической практике // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 30-35.

5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 5. – С. 56-65.

6. Кветная А.С., Макриди П.С., Бехтерева М.К. Современное состояние лабораторной диагностики Clostridium difficile-ассоциированной инфекции // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5. – № 3. – С. 5-12.

7. Козлов Р.С., Шелыгин Ю.А., Веселов А.В. и др. Обзор обновленных практических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (SHEA) по инфекциям, вызванным Clostridium difficile у детей и взрослых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 76-124.

8. Муляр Н.Ф., Верещагина С.А., Фадеева Т.В. и др. Clostridium difficile-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87). – С. 72-75.

9. Шелыгин Ю.А., Алешкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI) // Колопроктология. – 2018. – № 3 (65). – С. 7-23.

10. Boriello S.P., Jones R.H., Phillips I. Rifampicin-associated pseudomembranous colitis // Br. Med. J. – 1980. – Vol. 281. – P. 1180-1181.

11. Freeman J., Vernon J., Pilling S. et al. // The ClosER Study: results from three-year pan European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent Clostridium difficile ribotypes, 2011–2014 // Clinical microbiology and infection. – 24. – № 7. – P. 724-731.

12. Gerding D.N., Olson M.M., Peterson L.R. et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study // Arch. Intern. Med. – 1986. – Vol. 146. – P. 95-100.

13. Hensgens M.P., Goorhuis A., Dekkers O.M., Kuijper E.J. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics // J. Antimicrob. Chemother. – 2012. – Vol. 67. – P. 742-748.

14. Kaltsas A., Simon M., Unruh L.H. et al. Clinical and laboratory characteristics of Clostridium difficile infection in patients with discordant diagnostic test results // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol 50. – P. 1303-1307.

15. Kato H., Ito Y., van den Berg R. et al. First isolation of Clostridium difficile 027 in Japan // Euro Surveill. – 2007. – 12:EO70111.3.

16. Kuijper E.J., Debast S.B., Van Kregten E. et al. Clostridium difficile ribotype 027, toxinotype III in The Netherlands // Ned. Tijdschr. Geneeskd. – 2005. – Vol. 149. – P. 2087-2089.

17. Lee Y.M., Huh K.C., Yoon S.M. et al. Incidence and clinical outcomes of Clostridium difficile infection after treatment with tuberculosis medication // Gut and liver. – 2016. – Vol. 10. – № 2. – P. 250-254.

18. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – N. 23. – P. 2442-2449.

19. Reveles K.R., Lee G.C., Boyd N.K. et al. The rise in Clostridium difficile infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010 // Am. J. Infect. Control. – 2014. – Vol. 42. – N. 10. – P. 1028-1032.

20. Sundram F., Guyot A., Carboo I. et al. Clostridium difficile ribotypes 027 and 106: clinical outcomes and risk factors // J. Hosp. Infect. – 2009. – Vol. 72. – P. 111-118.

21. Thibault A., Miller M.A., Gaese C. Risk factors for the development of Clostridium difficile-associated diarrhea during a hospital outbreak // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 1991. – Vol. 12. – P. 345-348.

22. Warny M., Pepin J., Fang A. et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe // Lancet. – 2005. – N. 366. – P. 1079-1084.

Сведения об авторах

Исакова Александра Ивановна *– врач клинической лабораторной диагностики Централизованной бактериологической лаборатории туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

Краснова Мария Александровна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики и патоморфологии туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (495) 603-30-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: dna77@mail.ru

Гармаш Юлия Юрьевна *– заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (499) 268-08-16, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: ygarmash@mail.ru

Ванеева Татьяна Валерьевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики и патоморфологии туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. 8 (495) 603-30-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82

Носова Елена Юрьевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики и патоморфологии туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (495) 603-30-33, тел. /факс +7 (499) 785-20-82

e-mail: rna68@rambler.ru

Кремерова Дарья Константиновна *– врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 2 Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. 8 (499) 268-25-20

Сафонова Светлана Григорьевна *– заведующая отделом лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. +7 (495) 603-30-33

e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

УДК 616.24-002.5:577.121.7.334

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Л.А. Шовкун [1], Д.А. Кудлай [2], Н.Ю. Николенко [3], Е.Д. Кампос [1]

PULMONARY TUBERCULOSIS AND FREE-RADICAL OXIDATION

L.A. Shovkun, D.A. Kudlay, N.Yu. Nikolenko, E.D. Kampos

В обзоре представлена роль при туберкулезе легких свободнорадикальных процессов окисления (СРО), которые имеют большое значение для развития клинических симптомов, патоморфологических изменений, исхода заболевания. Показано значение СРО при различном течении тканевой воспалительной реакции, для развития деструктивных изменений в легких, антиоксидантной защиты микобактерий туберкулеза и незавершенного фагоцитоза, а также роль свободнорадикальных процессов в развитии лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

***Ключевые слова**: туберкулез легких, свободнорадикальное окисление*

The review presents the role of free radical oxydation (FRO) in patients with pulmonary tuberculosis, which are of great importance for the development of clinical symptoms, pathological changes, and the outcome of the disease. The value of FRO is shown for the development of destructive changes in the lungs at different courses of the tissue inflammatory reaction, for the antioxidant protection of mycobacterium tuberculosis for incomplete phagocytosis, as well as the role of free radical processes in the development of resistance of mycobacteria tuberculosis.

***Keywords**: pulmonary tuberculosis, free radical oxidation*

Исследования последних лет показали, что свободнорадикальное окисление (СРО) играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний легких инфекционной и неинфекционной природы (туберкулез, пневмонии, бронхиты, бронхиальная астма, рак легкого и др.) [12].

Первой и главной линией защиты организма против инфекции, после того как микобактерии туберкулеза (МБТ) достигли нижнего отдела респираторного тракта, служат альвеолярные мононуклеарные фагоциты и полиморфноядерные нейтрофилы. Основным бактерицидным механизмом этих клеток является продукция активных форм кислорода (АФК) и выделение в окружающую среду большого количества провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии иммунного воспаления и инициирующих перекисную деструкцию мембранных липидов МБТ [2, 9, 14].

После проникновения в фагосому микобактерии подвергаются действию целого ряда микробицидных факторов: лизосомальных ферментов, активных радикалов кислорода и оксида азота. Кроме того, как моноциты, так и полиморфноядерные нейтрофилы высвобождают в окружающую среду большое количество провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии иммунного воспаления [4]. Активация фагоцитов сопровождается выбросом свободных протеиназ, разрушительную активность которых ограничивает альфа-1-антитрипсин. Однако под влиянием АФК, продуцируемых фагоцитами, особенно HOC1 (хлорноватистой кислоты), возникает дефицит а-1-антитрипсина, что приводит к активированию протеиназ и возникновению опасности разрушения окружающих тканей. Так как фагоцитоз МБТ происходит преимущественно через рецепторы для белков системы комплемента и не сопровождается значительной активацией НАДФН-оксидазы фагоцитов, многие исследователи считают, что АФК не играют значительной роли в цитотоксическом действии против МБТ [32, 33].

Свободные радикалы и АФК в основном образуются при последовательном присоединении электронов к кислороду и в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ). В качестве инициирующих факторов ПОЛ могут выступать различные АФК: супероксидный анион-радикал, гидроперекисный радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород и перекись водорода, а также оксид азота – NO. Основным продуцентом АФК являются клетки-фагоциты: гранулоциты и моноциты крови и тканевые макрофаги [3, 18, 19]. Гидроксильный радикал является наиболее агрессивным и реакционно способным. Действуя на SH-группы белков, гистидиновые и другие аминокислотные остатки в молекуле белков, гидроксильный радикал вызывает денатурацию последних и инактивирует ферменты. Именно гидроксильный радикал подвергает атаке ненасыщенные жирные кислоты, входящие в структуру мембранных фосфолипидов, превращая их в алкильные радикалы с последующим образованием гидроперекисей жирных

[1] ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра туберкулеза, г. Ростов-на-Дону.
[2] ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.
[3] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

кислот, что приводит к повреждению мембран, нарушению их функции и гибели клеток.

Перекись водорода не является радикальной формой, так как не имеет неспаренного электрона, но ее относят к АФК, так как она является источником гидроксильного радикала при взаимодействии с ионами двухвалентного железа. Перекись водорода представляет серьезную опасность для организма, так как в связи с небольшими размерами молекулы и отсутствием заряда она способна свободно проходить через биологические мембраны и, взаимодействуя с ионами двухвалентного железа, входящими в структуру важнейших функциональных образований клетки, вызывать значительные повреждения за счет образования гидроксильного радикала и последующего развития свободнорадикальных процессов [12, 18, 19]. Перекись водорода и органические (липидные) гидроперекиси достаточно стабильны, но, так как в присутствии ионов металлов переменной валентности они образуют гидроксильный радикал, обладающий высокой реакционной способностью, вклад их в общую бактерицидность клеток может быть довольно значительным.

Оксид азота также обладает высокой реакционной способностью и вследствие своей липофильности легко преодолевает тканевые барьеры, проникая из клеток в межклеточную среду, оказывая при этом воздействие не только на клетки, его продуцирующие, но и на микроокружение. Оксид азота с большой скоростью связывается с гемовыми белками с образованием негемовых соединений – моно- и динитрозильных железосерных комплексов. Активация макрофагов и нейтрофилов всегда сопровождается усилением синтеза оксида азота. В фагоцитирующих и лимфоидных клетках оксид азота синтезируется под влиянием индуцибельного фермента – NO-синтетазы, активность которой возрастает под действием различных факторов, в том числе и бактериальных. Бактерицидное действие NO обусловлено нитрозилированием железосерных групп активных центров ферментов цикла трикарбоновых кислот, в митохондриальной цепи переноса электронов, в железосодержащей супероксиддисмутазе микроорганизмов, в том числе и микобактерий туберкулеза. Последнее также во многом определяет микробицидное действие макрофагов, так как бактериальная супероксиддисмутаза является одним из факторов защиты микроорганизмов от действия фагоцитов. Кроме того, оксид азота участвует в регуляции НАДФН-оксидазной системы, обеспечивая образование перекиси водорода, необходимой для работы миелопероксидазы [1, 11, 25, 32, 33].

Установлено, что активные формы азота (оксид азота, пероксинитрит) более эффективно угнетают жизнеспособность МБТ, чем активные формы кислорода (супероксидный анион-радикал, перекись водорода). Оксид азота оказывает одинаковое бактерицидное действие и на чувствительные и на лекарственно-устойчивые штаммы МБТ. Возможно, что в отношении микобактерий туберкулеза, так же как и в отношении других внутриклеточных бактерий, цитотоксический эффект оксида азота обусловлен нитрозилированием железосерных групп в активных центрах жизненно важных ферментов бактерий, включая Fe-СОД [1, 11, 26, 30, 36].

Защиту от повреждающего действия АФК в организме обеспечивают в первую очередь специальные антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, ферменты редокс-системы глутатиона. В норме в системе оксиданты — антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в пользу оксидантов приводит к развитию так называемого оксидативного стресса. Он выражается в избыточной продукции АФК и недостаточности антиоксидантной защиты. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и в конечном итоге приводит к развитию патологических состояний. Недостаток радикалов также влияет на жизненно важные функции организма. Нарушение стационарности СРО рассматривается в настоящее время как универсальный, неспецифический механизм патогенеза, лежащий в основе различных заболеваний [3, 7, 23, 34].

Любые органы и ткани могут пострадать от оксидативного повреждения. Однако наиболее уязвимы в этом отношении легкие, т. к. в них повышена возможность протекания свободнорадикальных реакций. В отличие от других органов легкие непосредственно подвергаются действию кислорода – инициатора окисления, а также оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе (озон, диоксиды азота и серы и т.д.). Ткань легких содержит в избытке ненасыщенные жирные кислоты, которые являются субстратом ПОЛ. На легкие прямо воздействуют оксиданты, образующиеся при курении. Легкие подвергаются воздействию микроорганизмов, содержащихся в воздухе. Микроорганизмы и различные поллютанты активируют фагоцитирующие клетки, которые выделяют АФК, запускающие процессы СРО [8, 18, 23].

Оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, при этом повышается активность эластазы, которая повреждает органы дыхания, разрушая эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта. Таким образом, оксиданты формируют дисбаланс в системе протеолиз — антипротеолиз. Деструкция ткани легких обусловлена и прямой токсичностью АФК. Оксиданты не только повреждают молекулы (белки, липиды, нуклеиновые кислоты), но также опосредуют множество процессов, благоприятствующих развитию туберкулезного процесса: повреждают фибробласты, снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбоксана, повышают проницаемость эпителия, ухудшают функцию ресничек и т.д. [8, 10].

Однако рассматривать роль свободнорадикальных реакций только с позиции их цитотоксичности не совсем правильно,

т.к. активные кислородные метаболиты участвуют во многих регуляторных процессах и являются важнейшими элементами внутри- и межклеточной коммуникации [6, 17].

АФК участвуют в биоэнергетических процессах, поддержании гомеостаза, окислении и детоксикации экзо- и эндогенных соединений, способны оказывать влияние на иммунные реакции. Однако вследствие неизбирательного действия АФК, к которым относятся супероксиданион-радикал, гидроперекисный радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород, гипохлорит-ион и перекись водорода, способные повреждать собственные клетки организма, превалирование прооксидации над антиоксидантной защитой, обеспечиваемой в первую очередь активностью внутриклеточных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы, ферментов редокс-системы глутатиона, может привести к формированию тяжелого течения туберкулеза с гиперэкссудацией и выраженными некротическими явлениями тканей, сопровождающимися образованием полостей распада и массивным бактериовыделением. АФК способны блокировать ингибиторы протеаз, повышая активность эластазы, разрушающей эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта, что также способствует возникновению деструкции [2, 9, 10].

Защита микобактерий от влияния этих механизмов является ключевым этапом установления очага инфекции, способного позже привести к развитию активного заболевания. Микобактерии туберкулеза способны продуцировать аммиак, который ингибирует слияние фагосом с лизосомами и снижает активность лизосомальных ферментов. Таким же образом действуют и сульфатиды, продуцируемые микобактериями. Вирулентные микобактерии обладают способностью покидать фаголизосому и продолжать внутриклеточное размножение, что также является одним из способов защиты микобактерий от фагоцитоза. Способность возбудителя туберкулезной инфекции противостоять действию продуцируемых фагоцитами активных радикальных форм кислорода во многом связана с наличием мощной липогликопротеидной клеточной стенки, обладающей антиоксидантными свойствами и продукцией собственных высокоактивных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы, нейтрализующих свободнорадикальные бактерицидные факторы. Эта особенность микобактерий туберкулеза обеспечивает во многом незавершенность фагоцитоза и размножение бактерий в инфицированном организме. Установлено, что микобактерии туберкулеза синтезируют две изоформы супероксиддисмутазы: Fe-СОД и Cu,Zn-СОД. Причем Fe-СОД выделяется в окружающую среду, а основная часть Cu,Zn-СОД локализована на периферии поверхности бактериальных клеток. На разных этапах своего роста микобактерии туберкулеза выделяют во внешнюю среду более 30 различных белков с молекулярной массой от 5 до 200 кД, которые необходимы для их роста и защиты. Многие из этих белков являются ферментами (супероксиддисмутаза, глутаминсинтетаза, фосфолипаза С и др.) и служат для защиты от токсического действия фагоцитов [8, 18, 27].

Одним из токсичных элементов фагоцитирующих клеток является пероксинитрит. Возможно, защиту микобактерий туберкулеза от этих бактерицидных факторов обеспечивают ферменты бактерий, ответственных за метаболизм нитросоединений. Было показано, что, кодируемые геном *ahpC* алкилгидроксипероксидредуктазы, а также пероксидазы, кодируемые геном *catG*, *in vitro* проявляют пероксинитритазную и пероксинитритредуктазную активности. Экспрессия генов *catG* и *ahpC* в опреденной степени коррелировала со скоростью размножения разных штаммов микобактерий, их способностью размножаться в моноцитах человека, а также вирулентностью на экспериментальных моделях. Сравнительное исследование диких штаммов возбудителя туберкулеза и штаммов, мутантных по гену *ahpC* выявило прямую взаимосвязь между экспрессией и устойчивостью к действию пероксинитрита. В макрофагальных клетках выживаемость штаммов, экспрессирующих ген *ahpC*, также была выше [1, 11, 28, 30].

Интенсификация процессов ПОЛ у больных активным туберкулезом подтверждается значительным возрастанием уровня диеновых конъюгатов (ДК) и содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, причем степень увеличения количества продуктов ПОЛ коррелирует с тяжестью течения туберкулезного процесса. Одновременно отмечается снижение содержания в сыворотке крови витамина Е, аскорбиновой кислоты и значительное повышение активности церулоплазмина [18, 19, 34].

Изучение активности микобактериальных ферментных систем представляет интерес и в плане выяснения механизмов развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Изониазид – один из основных противотуберкулезных препаратов – подавляет синтез главного компонента клеточной стенки микобактерий – миколовой кислоты. Но изониазид проявляет свою активность только в окисленном состоянии, что осуществляется в микобактериальных клетках под действием бактериальных ферментов, обладающих каталазной или пероксидазной активностью. Кроме этого, недавно показано, что окисление изониазида сопровождается образованием радикала оксида азота, который также участвует в микробицидном действии. Снижение каталазной активности повышает устойчивость микобактерий к изониазиду. Поэтому микобактериальные ферменты – каталаза и пероксидаза играют двойственную роль в развитии туберкулеза: с одной стороны, они защищают микобактерии от токсического действия перекиси водорода, липидных гидроперекисей и пероксинитрита, с другой – активируют изониазид, оказывающий антимикобактериальное действие. Повышение устойчивости, обусловленное снижением активности каталазы

в изониазидрезистентных штаммах, сопряжено и с другой метаболической перестройкой – компенсаторным повышением активности микобактериальной алкилгидроксипероксидазы С, обладающей, подобно каталазе, способностью разлагать перекись водорода и восстанавливать липидные перекиси [5, 15, 22, 28, 29, 31].

Таким образом, микобактерии туберкулеза обладают уникальной системой ферментативной антиоксидантной защиты, которая в сочетании с антиоксидантными факторами клеточной стенки (углеводы, белковые молекулы и пептиды, содержащие SH-группы, феноловые гликолипиды и др.), делает их весьма устойчивыми к действию бактерицидных радикальных факторов (гидроксильный радикал, гипохлорит-ион, пероксинитрит и др.), генерируемых фагоцитирующими клетками макроорганизма.

Следует отметить, что ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этионамид, протионамид) обладают значительной гепатотоксичностью, и само противотуберкулезное лечение может стимулировать свободнорадикальное окисление [13]. В эксперименте на животных показано, что после 12-недельного приема изониазида с рифампицином в печени возрастает содержание продуктов ПОЛ (МДА), резко нарушается поглотительно-выделительная функция печени, снижается объем печеночного кровотока. Введение в течение двух месяцев рифампицина и изониазида морским свинкам инициировало ПОЛ на фоне неизмененных показателей АОС и детоксицирующей функции печени; введение пяти противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид, этамбутол, стрептомицин, пиразинамид) стимулировало ПОЛ с одновременным снижением активности АОС и детоксицирующей функции печени. Эти изменения нивелировались дополнительным введением витаминов А, Е, С, белосорба и трофосана [24].

Не менее важны особенности взаимодействия СРО и системы антиоксидантной защиты, оказывающих влияние на характер воспалительного процесса. У больных с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции отмечали сь более высокая интенсивность хемилюминесценции плазмы крови и активность миелопероксидазы в нейтрофилах, что говорит о преобладании процессов прооксидации и высокой интенсивности воспаления. Низкий уровень супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах, ферментов, нейтрализующих супероксиданион-радикал и перекись водорода, а также высокий уровень каталазы плазмы крови свидетельствуют о повреждении клеточных мембран и снижении уровня антиоксидантной защиты, что способствует появлению гиперэкссудативных тканевых реакций и усилению распада легочной ткани [16, 20, 21]. Альвеолярными мононуклеарными макрофагами и полиморфноядерными нейтрофилами, осуществляющими фагоцитоз микобактерий, при помощи ферментных систем, к которым относятся НАДФН-оксидаза, индуцибельная NO-синтаза, миелопероксидаза нейтрофилов и эозинофильная пероксидаза, синтезируется значительное количество АФК. Чрезмерная активация СРО способствует развитию аутоиммунных реакций и иммунного ответа по Th-2 типу, что усиливает гуморальный иммунный ответ и проявляется усиленным распадом легочной ткани и быстрым прогрессированием процесса. АФК также усиливают миграцию и активность нейтрофилов, способствуют их дегрануляции [4]. Генерируемые активные радикалы кислорода и продукты их взаимодействия с оксидом азота, а также протеолитические ферменты нейтрофилов оказывают деструктивное действие на окружающие ткани [9, 35].

При продуктивном типе воспаления отмечается умеренная активация свободнорадикального окисления, более низкие показатели интенсивности хемилюминесценции плазмы крови, активности миелопероксидазы и каталазы плазмы, чем при экссудативном типе. Но при недостаточном уровне антиоксидантной защиты даже в умеренном количестве АФК могут оказывать повреждающее действие на ткани, а также приводить к усиленной активности фибробластов, что способствует развитию фиброза легочной ткани, замедлению процессов рассасывания инфильтративных изменений, ухудшению биодоступности лекарственных препаратов [20, 21].

Различия в состоянии системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, оказывающих влияние на морфологические особенности, необходимо учитывать для индивидуализированного подхода к патогенетическому лечению при разработке комплексных методов терапии туберкулеза [8, 20].

Представленные данные свидетельствуют о сложности взаимоотношений возбудителя туберкулеза и макроорганизма. Очевидно, что активация СРО является, несомненно, защитной реакцией организма, направленной на деструкцию возбудителя. Однако собственные антиоксидантные системы МБТ предотвращают их гибель, что способствует незавершенности фагоцитоза, а продолжающаяся генерация свободных радикалов, уже не причиняя вреда возбудителю, вызывает деструкцию окружающих тканей легкого.

Литература

1. Каминская Г.О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 3-11.

2. Кожин П.М. Влияние индукции сигнальной системы антиоксидант-респонсивного элемента на развитие туберкулезного гранулематоза: Дис. ... канд. мед. наук / Науч.-исслед. ин-т эксперим. и клин. мед. – Новосибирск, 2016.

3. Краснов В.А., Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты при туберкулезе // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 9. – С. 9-17.
4. Лядова И.В., Цыганов Е.Н., Костюкевич М.В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология? // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 7. – С. 12-21.
5. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 6-9.
6. Новицкий В.В., Стрелис А.К., Ткаченко С.Б. и др. Активность ПОЛ и апоптоза при туберкулезе легких // Бюллетень эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 140. – № 11. – С. 497-499.
7. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
8. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
9. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций // Биохимия. – 2007. – Т. 72. – Вып. 2. – С. 158-174.
10. Сабадаш Е.В., Скорняков С.Н., Павлов В.А. и др. Активные формы кислорода и высокоактивные соединения азота лейкоцитов крови в механизмах защиты и повреждения при туберкулезе легких // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60. – № 4. – С. 101-106.
11. Сахно Л.В., Хонина Н.А., Норкина О.В. и др. Участие оксида азота в развитии туберкулиновой анергии у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2001. – № 8. – С. 42-46.
12. Семечкина В.С., Воробьева О.А., Кочкин А.В. Процессы липопероксидации у больных туберкулезом на территориях экологического риска // Acta Biomedica Scientifica. – 2011. – № 2 (78). – С. 215-219.
13. Семянив И.А., Семянив М.Н., Шепетюк И.А., Гресько А.С. Окислительная модификация белков и ограниченный протеолиз в гепатоцитах больных с впервые диагностированным туберкулезом легких // Фундаментальная наука в современной медицине 2017: материалы сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых / Под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной, Т.В. Горлачевой, Ф.И. Висмонта. – 2017. – С. 274-278.
14. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Кудлай Д.А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20. – №4. – С. 207-213.
15. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А. и др. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 6. – С. 45-50.
16. Шейфер Ю.А. Особенности кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного баланса в зависимости от характера туберкулезного процесса // Журнал Гродненского гос. мед. университета. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 28-34.
17. Шейфер Ю.А., Зинчук В.В. Кислородтранспортная функция крови и активность свободнорадикальных процессов при туберкулезе легких // Здравоохранение (Минск). – 2017. – № 7. – С. 5-11.
18. Шепелев А.П., Шовкун Л.А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и патологии. – Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО Ростовский гос. мед. ун-т, 2012. – 364 с.
19. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней // Вопросы медицинской химии. – 2000. – № 2. – С. 34-40.
20. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Константинова А.В., Франчук И.М. Влияние различных способов патогенетического лечения на процессы свободно-радикального окисления у больных инфильтративным туберкулезом легких // Мед. вестник Юга России. – 2017. – Т. 8. – № 2. – С. 46-52.
21. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Франчук И.М., Константинова А.В. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Мед. вестник Юга России. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 79-81.
22. Babu D., Morgan A.G., Reiz B. et al. Eosinophil peroxidase oxidizes isoniazid to form the active metabolite against M. tuberculosis, isoniazid-NAD // Chem. Biol. Interact. – 2019. – N. 305. – P. 48-53.
23. Batra J., Arora V.K. Oxidative stress and tuberculosis // Indian J. Tuberc. – 2014. – Vol. 61. – N. 3. – P. 183-185.
24. Bulatovic V.M., Wengenack N.L., Uhl J.R. et al. Oxidative stress increases susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid / // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46. – P. 2765-2771.
25. Deffert C., Cachat J., Krause K.H. Phagocyte NADPH oxidase, chronic granulomatous disease and mycobacterial infections // Cell Microbiol. – 2014. – Vol. 16. – N. 8. – P. 1168-1178.
26. Dussurget O., Stewart G., Neyrolles O. et al. Role of Mycobacterium tuberculosis copper-zinc superoxide dismutase // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69. – P. 529-533.
27. Firmani M.A., Riley L.W. Mycobacterium tuberculosis CDC1551 is resistant to reactive nitrogen and oxygen intermediates in vitro // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 3965-3968.
28. Heym B., Alzari P.M., Honore N., Cole S.T. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, katG, are associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis // Mol. Microbiol. – 1995. – Vol. 15. – P. 235-245.

29. Hillas P.J., del Alba F.S., Oyarzaba J. et al. The AhpC and AhpD antioxidant defense system of Mycobacterium tuberculosis // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 18801-18809.
30. Jamaati H., Mortaz E., Pajouhi Z. et al. Nitric Oxide in the Pathogenesis and Treatment of Tuberculosis // Front. Microbiol. – 2017. – N. 8:2008.
31. Ohno H., Zhu G., Mohan V.P. et al. The effects of reactive nitrogen intermediates on gene expression in Mycobacterium tuberculosis// Cell Microbiol. – 2003. – Vol. 5. – P. 637-648.
32. Piddington D.L., Fang F.C., Laessig T. et al. Cu, Zn superoxide dismutase of Mycobacterium tuberculosis contributes to survival in activated macrophages that are generating an oxidative burst // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69. — P. 4980-4989.
33. Rajaram M.V., Dodd C.E., Schlesinger L.S. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis // Semin. Immunol. – 2014. – Vol. 26. – N. 6. – P. 471-485.
34. Shastri M.D., Shukla S.D., Chong W.C. et al. Role of oxidative stress in the pathology and management of human tuberculosis // Oxid. Med. Cell Longev. – 2018. – 7695364. DOI.org/10.1155/2018/7695364.
35. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D. et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases // Eur. Resp. J. – 2013. – Vol. 42. – Suppl. 57. – P. 1995.
36. Yhi J.Y., Park D.W., Min J.H. et al. Measurement of levels of fractional exhaled nitric oxide in patients with pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2016. – Vol. 20. – N. 9. – P. 1174-1180.

Сведения об авторах

Шовкун Людмила Анатольевна *– заведующая кафедрой туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29
Тел. +7 (928) 188-60-82
e-mail: Lshovkun@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич *– ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук*
Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел. +7 (985) 761-02-37
e-mail: D624254@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич *– научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (916) 970-61-16
e-mail: nko_mnpc@mail.ru

Кампос Елена Диеговна *– ассистент кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук*
Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д.29
Тел. +7 (906) 429-20-36
e-mail: campos84@mail.ru

Департамент здравоохранения города Москвы
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»
Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров»

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР БУДУЩЕГО

Материалы VI Ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием

В соответствии с распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы от 29.08.2018 г. № 2481-р ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели 20–21 сентября 2018 года VI Ежегодную конференцию московских фтизиатров с международным участием «Противотуберкулезный диспансер будущего», отчет о работе которой опубликован в № 4 нашего журнала за 2018 год.

В этом номере журнала мы завершаем публикацию поступивших в адрес Оргкомитета конференции тезисов, представляя вниманию читателей материалы по профилактике, эпидемиологии и организации борьбы с туберкулезом.

При подготовке публикации проведена только техническая редакторская правка; термины и дефиниции сохранены в авторской редакции.

Редакционная коллегия

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ВООРУЖЕННЫХ СИЛАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.В. Данцев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Минобороны России», г. Санкт-Петербург

В Вооруженных Силах Российской Федерации (ВС РФ), как и в целом по стране, отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом. В последние годы данный показатель составляет около 20 на 100 тыс. населения как у военнослужащих, проходящих службу по призыву, так и у военнослужащих, проходящих службу по контракту.

Противотуберкулезные мероприятия в ВС РФ включают следующие основные направления:

– недопущение больных туберкулезом граждан на военную службу;

– выделение среди военнослужащих группы лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом;

– выявление туберкулеза у военнослужащих при профилактических медицинских осмотрах (в том числе – флюорографическом обследовании), а также при обращении за медицинской помощью с симптомами, указывающими на возможное заболевание туберкулезом;

– проведение противоэпидемических мероприятий в воинской части при выявлении больного туберкулезом.

Невыполнение вышеперечисленных мероприятий является причиной поступления на военную службу больных туберкулезом, возникновения очагов групповой заболеваемости туберкулезом в войсках. Важнейший этап всего комплекса противотуберкулезных мероприятий – углубленное медицинское обследование молодого пополнения (как по призыву, так и по контракту) по прибытии в войска. Задачи этого этапа: выявить среди молодого пополнения больных туберкулезом, выделить среди молодого пополнения группу лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом. Для этого медицинской службой выполняются:

– флюорографическое обследование (независимо от срока предыдущего исследования);

– изучение результатов иммунодиагностики;

– изучение медицинской документации пополнения (карты медицинского освидетельствования гражданина);

– объективное обследование (опрос жалоб, целенаправленное изучение анамнеза, врачебный осмотр).

В случае выявления заболевания пациенты госпитализируются в специализированные медицинские организации, что препятствует их попаданию в воинские коллективы.

К группе военнослужащих с повышенным риском заболевания туберкулезом относятся:

– болевшие туберкулезом и состоявшие на учете в противотуберкулезном диспансере до начала военной службы;

– имевшие контакт (семейный, квартирный, бытовой, производственный, профессиональный и др.) с больным туберкулезом;

– находившиеся в местах лишения свободы (СИЗО, ИТУ);

– «рентгеноположительные» – лица с остаточными изменениями в органах дыхания (плотными и кальцинированными очагами и фокусами различной величины, фиброзными изменениями в легочной ткани и лимфатических узлах, плевральными наслоениями и сращениями);

– лица с гиперергической реакцией на пробу Манту и положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным;

– лица, нуждающиеся в назначении лучевой, кортикостероидной, цитостатической, иммуносупрессивной терапии, терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

Следует отметить, что ВИЧ-инфекция не оказывает значимого влияния на показатели заболеваемости туберкулезом в ВС РФ в связи с налаженной системой выявления и профилактики.

Заболеваемость лиц из группы риска в 10 раз превышает таковую среди военнослужащих, не входящих в группу риска, особенно в первые шесть месяцев военной службы. Поэтому и в современных условиях профилактические мероприятия в группе повышенного риска являются приоритетным направлением в комплексе противотуберкулезных мероприятий в войсках. Военнослужащие с повышенным риском заболевания туберкулезом подвергаются диспансерному динамическому наблюдению для выявления заболевания на ранней стадии, кроме того, им назначается однократный или повторный курс химиопрофилактики. Проведение контролируемой химиопрофилактики военнослужащим в большинстве случаев позволяет предупредить развитие манифестных форм туберкулеза, препятствует развитию групповой заболеваемости.

В ближайшие десять лет, несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в РФ и ВС РФ, случаи выявления туберкулеза у военнослужащих будут регистрироваться. Сохранять

заболеваемость на минимальных показателях позволит только неуклонное соблюдение требований руководящих документов, регламентирующих противотуберкулезные мероприятия в ВС.

***Данцев Владимир Викторович**, тел. +7 (911) 835-76-96, e-mail: vladimirdancev@yandex.ru*

ФОРМИРОВАНИЕ АКТИВНОЙ ЖИЗНЕННОЙ ПОЗИЦИИ У ЛЮДЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

А.Ю. Золотова, О.Б. Ломакина, М.В. Синицын

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

При лечении больных с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией возникает ряд медицинских и социально-психологических проблем.

«Активная жизненная позиция» – понятие многогранное. «Активность» – универсальное свойство, присущее всему живому, «жизненность» – способность адаптироваться к постоянным изменениям окружающей среды. В психологии «активная жизненная позиция» характеризуется как обусловленная конкретными социальными обстоятельствами устойчивая форма проявления идейно-нравственных установок и отношений, когнитивных способностей с учетом жизненного опыта, знаний и умений, убеждений и привычек, оказывающая регулирующее воздействие на ощущение и поведение человека в семье и социуме.

Цель исследования

Выявление причин отрывов от лечения противотуберкулезными препаратами пациентов с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией и выработка у них активной жизненной позиции по отношению к излечению от туберкулеза.

Материалы и методы исследования

Были обследованы две группы больных: группа пациентов с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией и группа больных туберкулезом. Эффективность лечения больных туберкулезом и пациентов с сочетанной с ВИЧ/туберкулез инфекцией различна; у больных туберкулезом она достоверно выше, чем у пациентов с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией. В группе больных с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией чаще фиксируются случаи прерывания лечения.

Результаты исследования

Выявлено, что для людей с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией характерен зависимый тип поведения, отсутствует личная позиция (Я-концепция), ярко проявляется несамостоятельность (инфантилизм), прослеживается недостаточное умение брать на себя ответственность за свою жизнь и здоровье. В группе больных туберкулезом эти особенности также присутствуют, но выражены менее.

В работе по формированию активной жизненной позиции у больных с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией были изучены особенности ценностно-смысловой, мотивационно-потребностной и мотивационно-поведенческой сфер пациентов и рассмотрены варианты психокоррекции.

Заключение

Деятельность психолога направлена на принятие пациентом нового для него диагноза «туберкулез» в сочетании с уже имеющимся положительным ВИЧ-статусом, себя в новой реальности, а также на выработку личной и социальной мотивации к приему противотуберкулезных препаратов и излечению от туберкулеза.

В работе по формированию активной жизненной позиции с такими больными участвуют лица ближайшего окружения пациента, разрешаются многие тлеющие внутренние и межличностные конфликты, что существенно повышает стремление больного к выздоровлению, возвращению в семью и социум, проявляет новые жизненные перспективы.

***Золотова Анна Юрьевна**, тел. +7 (926) 763-75-97, e-mail: nutka.zolotova@gmail.com*

АНАЛИЗ РАЗЛИЧИЙ В СТРУКТУРЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА И ПОТРЕБНОСТИ В ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В ТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СТАЦИОНАРЫ В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ ИНОСТРАННЫХ ГРАЖДАН В Г. МОСКВЕ

А.Д. Ильченко, Л.В. Мохирева, Ю.В. Маковей, А.В. Солдатенко
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

Более 55% иностранных граждан (иностранцев), больных туберкулезом, в городе Москве выявляются при медицинском освидетельствовании с целью получения разрешительных документов для работы и проживания в РФ. Учитывая, что 90% из них только въехали в страну, логично предполагать, что выявленный туберкулез имеет «завозной» характер. Вторая группа – больные туберкулезом иностранцы (около 45%), которые уже имеют «историю проживания» в Москве от 1 до 16 лет.

Цель исследования

Выявление характерных различий структуры клинических форм туберкулеза в исследуемых группах на основе сравнительного анализа.

Материалы и методы исследования

Источник данных – регистр иностранцев с установленным и подтвержденным диагнозом туберкулеза (регистр), составляемый в отделении организации противотуберкулезной помощи мигрантам и социально дезадаптированным лицам ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (Центр) на основании еженедельных отчетов филиалов. Критерии включения в исследование: иностранцы в возрасте 18 лет и старше, которым диагноз установлен по результатам дополнительного обследования в Центре в связи с патологией органов грудной клетки (ОГК), выявленной при медицинском освидетельствовании или профилактических осмотрах в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), и включенные в регистр в течение 2017 года и 9 месяцев 2018 года. Критерии исключения из исследования: больные туберкулезом, выявленные в туберкулезных стационарах и с диагнозом туберкулеза, установленным посмертно, иностранцы в возрасте до 18 лет, лица, в отношении которых нет достоверных сведений о возрасте, диагнозе, стране гражданства. В исследование включены 1423 респондента: 968 больных туберкулезом, у которых патология ОГК выявлена при прохождении медицинского освидетельствования (группа I) и 455 больных, у которых патология ОГК выявлена при профилактических и других обследованиях в учреждениях ПМСП (группа II). При обработке данных использовались методы сравнительного статистического анализа как групп в целом, так и в возрастных интервалах 18–30, 31–45, 46–55 и старше 55 лет. Перечень клинических форм туберкулеза включает инфильтративный, очаговый, диссеминированный, фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ), туберкулемы и туберкулезный плеврит. Все остальные клинические формы отнесены в группу «прочие».

Результаты исследования

Выявляемость туберкулеза составила в I группе – 138,9 (968 из 6968) и во II группе – 78,4 на 1 тыс. (455 из 5802) иностранцев, завершивших обследование.

В I группе (n = 968) лица в возрасте 18–30 лет составили 43,8% (n = 424), 31–45 лет – 42,6% (n = 412), 46–55 лет – 12,1% (n = 117) и старше 55 лет – 1,6% (n = 15). Во II группе (n = 455) распределение по возрасту составило соответственно 55,8% (n = 254), 33,2% (n = 151), 8,8% (n = 40) и 2,2% (n = 10). Во II группе достоверно выше доля лиц в возрасте до 30 лет (p < 0,001) и в возрасте 31–45 лет (p = 0,001).

В I группе 77,7% составляют граждане Таджикистана (40,5%, n = 392) и Узбекистана (37,2%, n = 360). Во II группе 56,5% (n = 257) составляют граждане стран Евразийского экономического союза (ЕАЭС), освобожденные от обязанности прохождения медицинского освидетельствования для работы и проживания в РФ, среди которых 96,5% (n = 248) – граждане Киргизии.

В структуре клинических форм в I группе выше доля больных с инфильтративным туберкулезом – 70,7% (684) против 61,8% (281) во II группе (p = 0,063). Во II группе достоверно реже регистрируется очаговый туберкулез – 15,6% (71) против 11,6% (112) (p < 0,05), и реже, с 90% достоверностью, диссеминированный – 5,7% (55) против 9,5% (43) (p = 0,06) и ФКТ – 0,8% (8) против 1,8% (8) (p = 0,068). Анализ распределения больных туберкулезом по формам заболевания в отдельных возрастных группах показал, что преобладание в I группе инфильтративного ТБ обеспечивают иностранцы в возрасте 18–46 лет, среди которых его доля превышает на 6,3% таковую во II группе (p < 0,001). Во II группе среди лиц в возрасте старше 31 года доля больных диссеминированным туберкулезом на 4,2% (p < 0,05) выше, чем в I группе, а в возрастной группе 46–55 лет достоверно чаще (p < 0,001) регистрировали туберкулезный плеврит. Эпидемиологическая опасность (бактериовыделение, распад легочной ткани, социально-бытовые условия) является основанием для госпитализации (изоляции) больных туберкулезом. Доля больных туберкулезом иностранцев,

признанных эпидемиологически опасными и госпитализированных, в I и II группах достоверно различается и составила соответственно 24,2% (234 из 968) и 47,9% (218 из 455) ($p < 0,001$).

Заключение

Медицинское освидетельствование является эффективным методом раннего выявления туберкулеза у иностранцев, защиты от завоза и распространения туберкулеза в городе Москве, сокращения расходов на оказание дорогостоящей стационарной противотуберкулезной помощи. Предоставленное гражданам ЕАЭС право работы и проживания в РФ без прохождения медицинского освидетельствования на заболевания, представляющие опасность для окружающих, создает дополнительные риски распространения туберкулеза и увеличивает расходы бюджета города Москвы на оказание противотуберкулезной медицинской помощи иностранным гражданам.

***Ильченко Андрей Дмитриевич**, тел. +7 (916) 302-55-05, e-mail: andrey.ilchenko@bk.ru*

ОРГАНИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ИЗ ЧИСЛА БЕЗДОМНЫХ. ОПЫТ ПЕРВЫХ ШАГОВ

А.Д. Ильченко, Е.П. Волошина, О.Б. Хулхачиев, Е.А. Еременко

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

Число бездомных и лиц, занимающихся бродяжничеством, в г. Москве составляет около 13,5 тыс. человек. Уровень заболеваемости туберкулезом среди них достигает 1800–1900 на 100 тыс. Асоциальный тип поведения бездомных, высокая распространенность алкогольной и наркозависимости, психических заболеваний и расстройств исключают диспансерное наблюдение за больными из их числа в традиционном формате. В то же время локализация больных туберкулезом бездомных в людных местах, высокая доля бактериовыделителей (64%) и уровня распространенности МЛУ возбудителя туберкулеза (в 1,8 раза выше, чем среди постоянного населения) среди них определяют исключительное влияние этой группы на эпидемиологический процесс по туберкулезу в мегаполисе.

Цель исследования

Предварительная оценка эффективности противотуберкулезных мероприятий среди бездомных и работы кабинета диспансерного наблюдения за бездомными.

Материалы и методы исследования

В целях совершенствования противотуберкулезных мероприятий в данной группе риска в апреле 2016 года в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» был открыт кабинет диспансерного наблюдения за бездомными. Особое внимание было уделено подбору кадров. Средний возраст специалистов составляет 42 года, они обладают хорошими коммуникативными навыками и высокой работоспособностью, стрессоустойчивостью, гибкостью. Работа организована на двух площадках:

– на базе Центра социальной адаптации им. Е.П. Глинки Департамента социальной защиты населения города Москвы, где проводится профилактическое обследование бездомных (флюорография, кожная проба с АТР и консультация фтизиатра);

– на базе филиала ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по ЮВАО, где проводятся дообследование нуждающихся и дифференциальная диагностика, подтверждение диагноза, лечение и диспансерное наблюдение больных.

Профилактическое лечение бездомных с ЛТИ, противорецидивное лечение и санитарное просвещение равноценно проводятся на обеих площадках. Кабинет выполняет координирующую функцию между противотуберкулезными учреждениями и учреждениями социальной защиты населения, обеспечивает маршрутизацию больных, ведение картотеки (регистра) бездомных больных туберкулезом, выявленных на территории г. Москвы, независимо от места их выявления.

Результаты исследования

За 21 месяц работы (с апреля 2016 г. по декабрь 2017 г.) в кабинете принято 3235 первичных пациентов, обследовано флюорографически 2036 бездомных, поставлены 1053 кожные пробы с АТР, 139 бездомным проведена КТ органов грудной клетки. Выявлено 273 больных туберкулезом, из которых госпитализировано 193 (70,7%). Среди больных туберкулезом ($n = 273$) только 46 (16,9%) относятся к группе впервые выявленных, все они (100%) госпитализированы. Среди остальных преобладают больные с хроническим туберкулезным процессом, бактериовыделением, неоднократно лечившиеся, но с низкой приверженностью к лечению. На диспансерное наблюдение в кабинете взято 428 бездомных, среди которых больные активным туберкулезом составили 61,7% – 264 человека (ГДУ IА – 138, IБ – 26, IIА – 78, IIБ – 22). Среди них бактериовыделители составили 46 (17,4%), больные с распадом легочной ткани – 67 (25,4%). План диспансерной работы с каждым

больным составляется индивидуально и максимально гибко. Для предварительной оценки эффективности противотуберкулезных мероприятий среди бездомных и работы кабинета проведено сравнение ряда показателей за трехлетние периоды 2012–2014 гг. и 2015–2017 гг. Так, доля бездомных в структуре всех впервые выявленных больных туберкулезом в г. Москве сократилась в сравниваемые периоды на 30,9% (с 897 до 729 человек), а среди выявленных при жизни – на 28,3% (с 620 до 523 человек). Число бездомных больных туберкулезом, выявленных посмертно, сократилось на 15,6% (с 277 до 206 человек), а их доля среди всех больных туберкулезом, выявленных посмертно, уменьшилась на 1,6%. Регистрируется положительная динамика доли лиц с бактериовыделением, определенным методом микроскопии до начала лечения, среди бездомных больных ТБ легких, поступающих в стационары как по каналу скорой медицинской помощи, так и в плановом порядке. Если в 2012 г. среди бездомных, госпитализированных по каналу скорой медицинской помощи, больные с бактериовыделением составляли 78%, то в 2017 г. – только 46% (сдвиг – 38%), а среди бездомных, госпитализированных в плановом порядке, доля больных туберкулезом легких с бактериовыделением увеличилась за этот же период с 32 до 40%. При анализе динамики ряда показателей ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ», где в соответствии с действующими приказами получают стационарную помощь бездомные, также регистрируется положительная динамика. Среди всех бездомных больных туберкулезом, пролеченных в данном стационаре, доля больных с бактериовыделением сократилась с 46,8% в 2010 г. до 32,4% в 2017 г., а больничная летальность бездомных за этот же период сократилась с 8,5% до 4,9%. В структуре пролеченных бездомных больных туберкулезом доля больных с впервые выявленным заболеванием возросла с 18,4% в 2012 г. до 26,5% в 2017 г.

Заключение

Бездомные, особенно в крупных городах, являются опасным резервуаром туберкулезной инфекции. Представленные данные свидетельствуют, что работа кабинета диспансерного наблюдения за больными туберкулезом из числа бездомных как опорный элемент комплекса противотуберкулезных мероприятий в их среде даже за столь короткий период времени показала свою эффективность и позволила снизить эпидемиологическую напряженность по туберкулезу в этой группе высокого риска, смертность и больничную летальность, улучшить контроль ситуации и обеспечить более высокую эффективность профилактической и лечебной работы с бездомными.

***Ильченко Андрей Дмитриевич**, тел. +7 (916) 302-55-05, e-mail: andrey.ilchenko@bk.ru*

РАБОТА ОТДЕЛЕНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ, ЮРИДИЧЕСКОЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ГБУЗ «МНПЦ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЗМ»

О.Б. Ломакина

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

С 2013 года в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (далее – Центр) открыт кабинет социальной, юридической и психологической помощи, который после трех лет успешной работы, в 2016 году, был преобразован в одноименное отделение.

Сотрудники подразделения – психологи, клинические психологи и юристы – консультируют и осуществляют профессиональное сопровождение больных туберкулезом, пациентов с коинфекциями (такими как ВИЧ, гепатит С), их родственников, лиц значимого окружения, а также сотрудников Центра и членов их семей.

Общее количество консультаций в 2017 году увеличилось в 18,5 раза, количество первичных консультаций – в 17,2 раза, повторных – в 7,7 раза, выездных в клиники и филиалы Центра – в 25,5 раза, индивидуальных консультаций детей и подростков – в 9,3 раза. Количество проконсультированных психологами лиц значимого окружения пациентов увеличилось в 25,4 раза, сотрудников и членов их семей – в 26,6 раза, количество юридических консультаций – в 4,6 раза по сравнению с 2013 годом.

Сотрудники отделения используют методы индивидуального консультирования в рамках системной семейной терапии, гештальт-терапии, арт-терапии, сказкотерапии и групповые формы работы: тренинги, дискуссии, просветительские лекции для пациентов всех возрастных категорий и для сотрудников Центра.

Основные темы консультаций пациентов: «Как правильно относиться к заболеванию?», «Что значит для меня моя болезнь?», «Что надо сделать, чтобы выздороветь?», «Я и окружающий меня мир», «Я и моя семья», «От меня все отвернулись...», «Как конструктивно выстраивать диалог с коллегами по работе?», «Переживание возрастных кризисов» и др.

Основные темы консультаций для сотрудников и членов их семей: «Конфликтное взаимодействие в семье», «Преодоление трудных жизненных ситуаций», «Профориентация детей и подростков», «Эмоциональное выгорание: что делать?» и др.

Совместно с врачами-фтизиатрами психологи проводят занятия в «Школе здоровья», способствующие повышению приверженности к лечению у пациентов.

Специалисты отделения проводят лекции и тренинги для сотрудников Центра по выявлению, профилактике и преодолению эмоционального выгорания; этике и деонтологии; по особенностям общения медицинского персонала с пациентами – больными туберкулезом и другими социально значимыми заболеваниями.

Проводится анализ жалоб населения для проработки путей и конструктивных способов разрешения конфликтных ситуаций между пациентами и медицинским персоналом.

Разработана система учета пациентов, получающих психологическую и юридическую помощь с использованием компьютерной программы «Epi Info 7» в виде регистрационного бланка, где учитываются основные параметры социальных и личностных характеристик человека, обратившегося за помощью; разработаны индивидуальные бланки-вкладыши в амбулаторные карты пациентов, позволяющие описать актуальное психическое состояние пациента.

Ежегодно сотрудники отделения повышают свою профессиональную квалификацию, а также принимают активное участие в организации и проведении конференций Московского общества фтизиатров, выступают с актуальными докладами на конференциях и конгрессах городского, федерального и международного уровня, имеют публикации в научных журналах.

В ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» создана и успешно функционирует психологическая служба сопровождения лечения больных туберкулезом и другими социально значимыми заболеваниями.

***Ломакина Ольга Борисовна**, тел. +7 (909) 642-70-13, e-mail: prazdnik_tim@mail.ru*

ПРОГРАММА ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.В. Мартусова

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель исследования

Сформулировать и описать психологический портрет детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ).

Материалы и методы исследования

В филиале «Детское отделение» ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» было проведено исследование на тему «Индивидуально-психологические особенности детей младшего школьного возраста с различными проявлениями туберкулезной инфекции». 40 человек приняли участие в исследовании; в течение 6 месяцев проводились еженедельные занятия с детьми в малых группах (4–6 человек). Длительность одного занятия составляла 35 минут.

В процессе работы были соблюдены принципы психологического сопровождения детей:

1. Принцип индивидуального подхода.

2. Принцип комплексности.

3. Принцип системности.

4. Принцип деятельностного подхода.

5. Принцип рациональности.

Структура группового занятия:

1. Ритуалы приветствия.

2. Разминка.

3. Основное содержание занятий.

4. Рефлексия занятий.

Темы программы психологического сопровождения:

1. Рассказ о себе. Знакомство.

2. Туберкулез – это... Обсуждение с детьми (почему и зачем я здесь, зачем мне пить таблетки и делать уколы).

3. Создание сказки о палочке Коха.

4. Палочка Коха и спасатели.

5. Путешествие в страну эмоций (3 занятия).

6. Можно ли злиться? (2 занятия).

7. Как не бояться?

8. Разговор о моих страхах (2 занятия).

9. Меня часто обижают (2 занятия).

10. Работа с тревожностью (3 занятия).

11. Что такое дружба?

12. Я умею делиться.

13. Как научиться договариваться.

14. «Ябеда-корябеда».

15. Какой я (Я – концепция).

16. Моя семья.

17. Подведение итогов. Окончание программы.

Важно отметить, что с каждым ребенком в процессе проведения программы проводились индивидуальные консультации. Также проводились беседы с медицинским и педагогическим персоналом при необходимости коррекции стиля взаимодействия с детьми.

Результаты исследования

В данной работе приняли участие дети и их значимые взрослые. Полученные данные позволили создать психологический портрет детей с ЛТИ: эмоционально неустойчивы, с повышенным уровнем личностной тревожности, обидчивы, агрессивны. Зависимы от мнения окружающих. Неуверенные в себе, безынициативны в выполнении конкретных действий. При наличии в группе лидера со склонностью к негативным поступкам легко поддаются влиянию и готовы идти на риск, чтобы «заявить о себе». Имеют сниженную концентрацию внимания. При этом послушны, уступчивы, воспринимают и выполняют социальные нормы и правила, предъявляемые значимыми взрослыми.

Результаты исследования позволили разработать программу психологического сопровождения детей с ЛТИ «Я – здоров», направленную на снижение уровня личностной тревожности, получение навыков общения, умение правильно оценивать свое эмоциональное состояние и управлять им, повышение самооценки и адаптацию в социуме.

В процессе работы удалось провести индивидуальные и семейные консультации с родителями 13 детей. После завершения программы была проведена психодиагностика детей испытуемой (24 человека) и контрольной группы (16 человек). Учитывая, что не все дети находятся на излечении более полугода, группы получились неравномерными.

Заключение

Анализ полученных данных показал, что дети, прошедшие программу психологического сопровождения, стали эмоционально устойчивыми (их показатели повысились на 12%) по сравнению с контрольной группой (показатели повысились на 4%), также уровень тревожности снизился на 18% по сравнению с первой диагностикой, а в контрольной группе уровень тревожности снизился на 9%. Это свидетельствует о том, что программа психологического сопровождения детей с ЛТИ имеет практическое значение и способствует процессу излечения и реабилитации детей.

***Мартусова Екатерина Витальевна**, тел. +7 (926) 635-20-69, e-mail: katsystems@mail.ru*

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ ПРИ ПОСТАНОВКЕ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ И ПРОБЫ МАНТУ С 2 ТЕ

Е.Л. Христофорова, И.В. Ноздреватых

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

С расширением перечня используемых иммунобиологических лекарственных препаратов повышаются требования к безопасности их применения. К иммунобиологическим лекарственным препаратам (ИЛП) наряду с лекарственными препаратами, предназначенными для формирования активного или пассивного иммунитета (вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины), относят также препараты для диагностики наличия иммунитета и диагностики специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на аллергизирующие вещества (аллергены). Для диагностики туберкулеза используются два препарата: аллерген туберкулезный очищенный жидкий в стандартном разведении для внутрикожного применения с 2 ТЕ (туберкулин) и аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (препарат Диаскинтест®, АТР). Соблюдение эпидемиологических требований при постановке проб является одним из основных критериев оценки качества диагностики туберкулеза. Согласно Государственному реестру лекарственных средств оба препарата относят к фармакотерапевтической группе «Медицинский иммунобиологический лекарственный препарат-аллерген». Работы с данной группой препаратов имеют свои особенности, что связано с обязательным соблюдением температурного режима – «холодовой цепи».

Безопасность и эффективность диагностики туберкулеза путем постановки проб зависят от соблюдения санитарно-гигиенических требований к оснащению кабинета для постановки проб, техники выполнения, оценки пробы, правильной организации работы по соблюдению требований «холодовой цепи». Поэтому в целях обеспечения эпидемиологической безопасности при постановке пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР в каждой медицинской организации руководителем учреждения назначаются лица, ответственные за иммунодиагностику

туберкулеза, в том числе ответственные за сбор, обеззараживание, хранение и транспортирование медицинских отходов, образующихся при постановке проб. Кроме того, в учреждении утверждаются планы мероприятий по реализации «холодовой цепи» при транспортировании и хранении ИЛП, включая порядок действий медицинского персонала при возникновении аварийной ситуации, а также утверждаются планы повышения квалификации медицинского персонала по данному вопросу.

Постановку проб в медицинских организациях проводят только в специально оборудованных кабинетах. При отсутствии отдельного кабинета для постановки проб может использоваться прививочный кабинет, в котором устанавливаются отдельные столы с маркировкой «Проба Манту», «Проба с АТР», в графике работы кабинета выделяются отдельные дни и часы для постановки проб. Кабинеты должны быть укомплектованы двойной раковиной, оборудованной смесителями с локтевым управлением, настенными локтевыми дозаторами с жидким мылом и кожным антисептиком, ультрафиолетовыми бактерицидными облучателями. В соответствии с требованием санитарных правил площадь кабинета должна быть не менее 12 кв. м, а стены должны быть облицованы плиткой на всю высоту помещения. Для выполнения данной медицинской деятельности медицинская организация должна иметь лицензию на выполнение работ и услуг по «Вакцинопрофилактике». Медицинский персонал, выполняющий пробы, должен регулярно проходить обучение на циклах усовершенствования по вопросам вакцинопрофилактики.

В кабинете для постановки проб устанавливается холодильное оборудование необходимого объема для хранения аллергенов, включая термоконтейнеры с хладоэлементами, которые используются для временного хранения аллергенов в случае выхода из строя холодильного оборудования или длительного отключении электроэнергии. В качестве средств контроля температурного режима в холодильниках используются электронные термометры и электронные термоиндикаторы, устанавливаемые на верхней и нижней полках. Электронные термоиндикаторы также следует использовать в транспортных термоконтейнерах при условии, если время транспортировки превышает один час. Дополнительно медицинская организация должна быть укомплектована термоконтейнерами для транспортировки ИЛП из аптеки. Термоконтейнеры должны обеспечивать требуемый температурный режим или заданный интервал температур в течение всего времени транспортировки и хранения при любой допустимой степени загрузки. Объем термоконтейнеров рассчитывают с учетом объема контейнеров для транспортировки и объема холодильного оборудования для хранения аллергенов.

Постановкой диагностических проб занимаются медицинские работники, обученные правилам организации и техники их выполнения, а также приемам неотложной помощи в случае возникновения реакций на введение препарата. В целях обеспечения безопасности медицинских работников при постановке проб необходимо соблюдение правил техники безопасности, направленных на профилактику инфекций с артифициальным механизмом передачи возбудителя. Медицинским работникам, выполняющим инвазивные вмешательства, с целью профилактики профессиональных заражений проводится вакцинация против гепатита В. Медицинский персонал должен осуществлять постановку проб в специальной медицинской одежде (халате, медицинской шапочке, медицинской маске, специальной обуви) и в стерильных перчатках. Смена перчаток осуществляется после каждого пациента, смена маски – каждые 3 часа, смена халата – ежедневная. Таким образом, эпидемиологические требования при постановке пробы с АТР и пробы Манту с 2 ТЕ являются обязательными, и только неукоснительное их выполнение обеспечивает достоверность получаемых результатов, а следовательно, определяет качество медицинской помощи.

***Христофорова Елена Леонидовна**, тел. +7 (905) 137-73-40, e-mail: celene@yandex.ru*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ФЛЮРООГРАФИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЯХ НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

П.Н. Новоселов, Т.П. Дударова, И.А. Денисенко, И.В. Эберт

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск

Актуальность исследования

Традиционно в России массовое флюорографическое (ФЛГ) обследование органов грудной клетки – наиболее эффективный метод контроля за туберкулезной инфекцией. Основной задачей ФЛГ-обследования является раннее выявление малых форм туберкулеза легких на начальных стадиях без деструкции и бактериовыделения. Своевременное и тем самым эффективное лечение данных форм способствует улучшению эпидемиологической ситуации в обществе и уменьшению финансовых затрат на лечение.

Цель исследования

Оценить эффективность выявления легочных форм туберкулеза при плановом ФЛГ-обследовании населения Челябинской области в 2001–2016 гг.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование населения Челябинской области, охваченного плановым ФЛГ-обследованием за период с 2001 по 2016 г., в соответствии с формой Федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» с использованием «Электронного регистра больных туберкулезом». Выявленные больные туберкулезом легких были распределены на три группы: группа больных очаговым туберкулезом легких, группа больных инфильтративным туберкулезом легких и группа больных другими формами туберкулеза легких. Изучение взаимосвязей между группами выявленных больных проводилось путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (rs).

Результаты исследования

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Челябинской области с 2001 г. по 2016 г. характеризуется снижением показателя заболеваемости. За данный период времени ежегодный охват населения ФЛГ-осмотрами увеличился с 56,7% в 2001 г. до 64,8% в 2016 г. Обращает на себя внимание, что снижение показателя заболеваемости туберкулезом за 16-летний период сопровождается уменьшением удельного веса очагового туберкулеза, выявленного всеми методами, с 21,9% до 9,7% (в 2,3 раза) среди легочных форм туберкулеза. При этом процент инфильтративного туберкулеза хоть и превалирует в структуре, но не имеет значительных динамических изменений. Другие формы туберкулеза органов дыхания стали регистрироваться в 2,2 раза чаще (с 13,9 до 30,3%).

Улучшение эпидемиологической ситуации, характеризующееся снижением заболеваемости и повышением числа лиц, охваченных ФОГ-обследованием в Челябинской области, должно сопровождаться изменением структуры туберкулеза в сторону увеличения очаговых процессов, уменьшения процента деструктивных форм и снижением числа лиц с диагностируемым бактериовыделением. ФЛГ-обследование позволяет ежегодно активно выявлять данным методом 67,8–88,1% больных с очаговым туберкулезом легких. Однако среди всех больных туберкулезом органов дыхания, выявленных на ФЛГ, удельный вес очаговой формы ежегодно снижается с 32,5 до 14,7% (в 2,2 раза). При этом корреляционный анализ показывает, что увеличение охвата населения флюорографическим обследованием сопровождается снижением как общего количества больных очаговым туберкулезом (r_s= -0,623, p = 0,01) среди всех форм легочного туберкулеза, так и снижением количества пациентов с данной формой, выявленных при ФЛГ-обследованиях (r_s= - 0,580, p = 0,019).

В противоположность очаговому туберкулезу количество пациентов с диагностированным инфильтративным туберкулезом легких в структуре заболеваемости легочными формами за данный период почти ежегодно превышает 60%. Отмечаемое увеличение ФЛГ-обследований населения сопровождается ростом числа больных инфильтративным туберкулезом легких, выявляемых данным методом (r_s = 0,642, p = 0,007). Можно отметить, что среди методов выявления инфильтративного туберкулеза легких ФЛГ-обследование позволяет ежегодно диагностировать от 51,2 до 77,8% заболевших. Обращает на себя внимание, что увеличение количества инфильтративного туберкулеза легких, выявленного на ФЛГ, приводит к общему снижению диагностируемого бактериовыделения у лиц с данной формой туберкулеза (r_s= -0,890, p = 0,0001). Соотношение очагового и инфильтративного туберкулеза легких, выявляемых при ФЛГ-обследованиях, показывает уменьшение первого по отношению ко второму (r_s= -0,620, p = 0,005).

Выводы

Таким образом, незначительный рост показателя охвата населения ФОГ-обследованием не способствует увеличению выявления очагового туберкулеза легких и сопровождается увеличением количества больных с большим объемом поражения легочной ткани в виде инфильтратов без бактериовыделения. Полученные данные позволяют предположить, что флюорографическое обследование недостаточно эффективно из-за большого числа лиц, не охваченных данным обследованием.

***Дударова Татьяна Пименовна**, тел. +7 (908) 826-94-19, e-mail: dudtp@mail.ru*

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БРОНХОВ И ПИЩЕВОДА У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

Е.В. Павлова [1,2], А.Ю. Сурдул [1]

В последнее время среди больных противотуберкулезного стационара увеличилось количество ВИЧ-инфицированных. Сегодня это примерно 20–25% больных. Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии наиболее часто встречаются туберкулез внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) и острый милиарный туберкулез. Поражение ВГЛУ при туберкулезе может происходить как на фоне иммуносупрессии, так и в результате реактивации ранее зажившей эндогенной инфекции. Особенностью туберкулезного поражения ВГЛУ у ВИЧ-инфицированных является одинаково частое поражение всех групп лимфатических узлов. Наиболее частым осложнением является распространение процесса по лимфатическим узлам средостения с последующим переходом на стенки бронхов или пищевода. Лимфатические узлы увеличены в размерах, плотные, спаяны в конгломераты с явлениями периаденита, а в ряде случаев – с образованием свищей (бронхо-нодулярных, пищеводно-нодулярных, бронхо-нодулярно-пищеводных), прорывом в средостение.

Объективно больные предъявляют жалобы на поперхивание, боль и чувство распирания за грудиной во время еды, затрудненное прохождение воды, жидкой пищи, кашель с остатками пищи и принятой жидкости.

Подозрение на наличие свища подтверждается с помощью компьютерной томографии (КТ), эндоскопических исследований: бронхоскопии (БС) и эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией, мазками на цитологию и микобактерии туберкулеза (МБТ).

Эндоскопическая картина трахеобронхиального дерева и верхних отделов желудочно-кишечного тракта у такого контингента чрезвычайно разнообразна.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной С., 36 лет, состоит на учете у фтизиатра в течение 3 лет с туберкулезным лимфаденитом. Последний год фтизиатра не посещал, лечения не получал. Поступил с диагнозом: болезнь, вызванная ВИЧ-инфекцией с проявлениями генерализованного туберкулеза, МБТ(+), в тяжелом состоянии. Одна из жалоб была на невозможность проглотить воду, вплоть до рвоты. На КТ обнаружены увеличенные все группы ВГЛУ, без четких контуров, образующие конгломераты. При ЭГДС в нижней трети пищевода на 35 см от передних резцов по задней стенке определяется дефект до 12 мм в диаметре, «дивертикулоподобной» формы, глубиной до 10 мм, конусовидно суживающийся дистально, края и дно покрыты фибрином. Произведена биопсия с краев дефекта. Цитологическим и гистологическим исследованиями верифицирована туберкулезная этиология выявленных изменений. На аутопсии обнаружен туберкулезный казеозный лимфаденит ВГЛУ, пищеводно-нодулярный свищ.

Двум больным диагностирован бронхопищеводный свищ.

Больной У., 54 года, ранее туберкулезом не болел, ВИЧ-инфицированный, поступил для уточнения этиологии диссеминированного поражения легких. Среди прочих жалоб отмечалось затруднение при глотании воды, жидкой пищи. Рентгенологически выявлена картина диссеминированного туберкулеза с признаками лимфаденопатии средостения. В мокроте обнаружены МБТ. При БС на заднежней стенке главного бронха слева визуализируется дефект до 8 мм с отечной и гиперемированной слизистой вокруг. Свищевой ход длиной до 15 мм, с дистальным конусовидным сужением до 2–3 мм, налетом фибрина на слизистой. При ЭГДС в средней трети пищевода на 23–25 см от передних резцов по передней стенке определяется дефект округлой формы до 5 мм в диаметре, покрыт фибрином. Цитологическим, микробиологическим и гистологическим исследованиями биопсийного материала получено подтверждение туберкулезной этиологии обнаруженных изменений. На компьютерной томографии выявлено наличие сообщения между бронхом и пищеводом, лимфаденопатия средостения. Больному установлен зонд Блэкмора. В динамике отмечается уменьшение размеров и рубцевание обоих свищевых отверстий, что подтверждено эндоскопическими исследованиями и КТ. Выписан по окончании курса лечения.

Больной Б., 50 лет, ранее туберкулезом не болел. ВИЧ-инфицированный. Переведен в тяжелом состоянии из другого стационара с подозрением на туберкулез органов дыхания. Жалобы на кашель с мокротой, одышку, поперхивание. При БС на заднебоковой стенке главного бронха справа визуализируется диастаз слизистой до 0,5 см диаметром, дно не определяется, вокруг выраженный отек, гиперемия, контактная кровоточивость, грануляции до 3 мм. При ЭГДС на расстоянии

[1] ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Уфа.
[2] ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа.

25 см от передних резцов на переднебоковой стенке справа обнаружен диастаз слизистой до 0,5 см диаметром, дно закрыто сгустком старой крови. На КТ легких обнаружена диссеминация, признаки лимфаденопатии средостения, подтверждено наличие сообщения между бронхом и пищеводом. Диагноз верифицирован цитологическим, микробиологическим и гистологическим исследованиями биопсийного материала, в мокроте обнаружены МБТ. Ввиду позднего обращения и распространенности процесса наступил летальный исход. На аутопсии подтвержден генерализованный туберкулез, туберкулезный казеозный лимфаденит ВГЛУ, бронхо-нодулярно-пищеводный свищ, но сообщения со средостением нет.

Таким образом, ВИЧ-инфицированные больные противотуберкулезного стационара с синдромом пищеводной дисфагии требуют настороженности и исключения/подтверждения наличия патологического сообщения между бронхами, пищеводом, внутригрудными лимфатическими узлами, средостением с помощью компьютерной томографии, бронхоскопии, гастроскопии.

***Павлова Елена Валерьевна**, тел. +7 (987) 253-41-09, e-mail: doctorpavlova@bk.ru*

ТИПОВАЯ ГЕОИНФОРМАЦИОННАЯ ОНЛАЙН-СИСТЕМА МОНИТОРИНГА И ЛИКВИДАЦИИ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В СУБЪЕКТЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ – КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР АКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ В РЕГИОНЕ И РОССИИ В ЦЕЛОМ

Д.М. Саломатов [1], В.В. Неверов [2], А.А. Детков [3], Е.Д. Филина [1]

Актуальность исследования

С учетом рекомендаций Московской декларации по ликвидации туберкулеза, Государственной стратегии ликвидации туберкулеза в Российской Федерации до 2025 года и дальнейшую перспективу организована разработка и реализация комплексного проекта «Трансляционная цифровая медицина во фтизиатрии и инфектологии: от фундаментальной науки до клинической практики» (КП ТЦМФИ), в качестве инструментария инновационного ускоренного развития противотуберкулезной службы России и смежных медицинских направлений.

Модульный проект «Типовая геоинформационная онлайн-система эпидемиологического мониторинга и ликвидации очагов туберкулезной инфекции в субъекте Российской Федерации», являющийся составной частью КП ТЦМФИ, направлен на активное планомерное снижение эпидемиологической напряженности в регионе и России в целом.

Цель исследования

В рамках проекта «Типовая геоинформационная онлайн-система эпидемиологического мониторинга и ликвидации очагов туберкулезной инфекции субъекта Российской Федерации» (проект ГИОС «Очаги ТБ») проводится следующий комплекс работ:

– исследование процессов мониторинга и организации противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза в субъекте Российской Федерации;

– разработка математического и методического аппарата оценки эпидемиологической напряженности в муниципальных образованиях региона с визуальным отображением ее на интерактивной электронной карте региона;

– разработка алгоритмов и регламентов ситуационного онлайн-управления процессами ликвидации очагов туберкулезной инфекции;

– разработка аппаратно-программного методического комплекса ГИОС «Очаги ТБ»;

– подготовка к тиражированию и поэтапному внедрению базовых решений системы ГИОС «Очаги ТБ» во всех субъектах Российской Федерации в соответствии с дорожной картой КП ТЦМФИ.

Материалы и методы исследования

Геоинформационная онлайн-система эпидемиологического мониторинга и ликвидации очагов туберкулезной инфекции в субъекте Российской Федерации с использованием регионального ситуационного онлайн-центра «Фтизиатрия» (РСОЦ-Ф) обеспечивает решение следующих задач:

[1] Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Екатеринбург.
[2] ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Тюмень.
[3] Высшая школа экономики и менеджмента ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» Минобрнауки России ВШЭМ, г. Екатеринбург.

– отображение в режиме реального времени на интерактивной электронной карте субъекта Российской Федерации эпидемиологической обстановки по туберкулезу в разрезе районов области, а также выведение качественных показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию в субъекте Российской Федерации в целом;

– мониторинг ситуации по туберкулезу в режиме реального времени в каждом районе области по каждой группе очагов туберкулезной инфекции;

– оперативную разработку рекомендаций и комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий по ликвидации очагов туберкулезной инфекции с участием всех заинтересованных исполнителей и экспертов с использованием видео-конференц-связи РСОЦ-Ф;

– контроль мероприятий по ликвидации очагов туберкулезной инфекции, включая этапы дезинфекции и оперативную оценку их исполнения;

– формирование аналитических прогнозов и рекомендаций по снижению эпидемиологической напряженности по туберкулезу в субъекте Российской Федерации (разрабатываемая ГИОС «Очаги ТБ» формирует информационную базу, которая дает возможность для более глубокого изучения причин распространения туберкулеза в регионе и факторов, способствующих их устранению).

Результаты исследования

В пилотной Тюменской области в рамках Научно-исследовательской образовательной информационно-телемедицинской сети «Фтизиатрия» к РСОЦ-Ф на базе областного противотуберкулезного диспансера подключены все его филиалы (Тобольский, Ишимский, Заводоуковский), 19 тубкабинетов общей лечебной сети области – все непосредственные участники эпидемиологического мониторинга и ликвидации очагов туберкулезной инфекции на территории Тюменской области.

Разработана интерактивная электронная карта Тюменской области, позволяющая в режиме реального времени видеть эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в каждом районе области, с визуализацией и анализом данных по каждому типу очагов по степени их эпидемиологической опасности.

Ведется отработка алгоритмов поддержки принятия решений в ГИОС «Очаги ТБ» с использованием аппаратно-программного методического комплекса РСОЦ-Ф (минимальная конфигурация ПК с двумя мониторами, двумя «информационными окнами»). 1-е окно – интерактивная электронная карта территории противотуберкулезной службы, где соответствующим цветом горят «очаги по туберкулезу», при дополнительном клике на населенный пункт открывается таблица по динамике текущих показателей, 2-е окно – экран видео-конференц-связи, с включением которой вызываются соответствующие исполнители, эксперты, принимаются оперативные ситуационные решения и ведется систематический контроль их исполнения.

Выводы

1. Реализация проекта ГИОС «Очаги ТБ» повысит эффективность работы противотуберкулезных учреждений на ключевом этапе лечебного процесса – «выявление» туберкулеза, позволит добиться ранней локализации и оперативной ликвидации очагов туберкулезной инфекции в субъектах РФ, что значительно снизит затраты на лечение по общему циклу лечебного процесса во фтизиатрии: профилактика, выявление, диагностика, лечение, реабилитация.

2. Разработанные методические и технические решения ГИОС «Очаги ТБ» будут использованы при создании аналогичной системы для региональных центров по борьбе со СПИДом при выявлении и локализации источников, очагов ВИЧ-инфекции и контактных лиц.

***Саломатов Дмитрий Михайлович**, тел. +7 (912) 612-33-47, e-mail: uralcek@mail.ru*

ВНЕДРЕНИЕ ПРОЕКТА «УНИВЕРСАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА» В РАМКАХ УЛУЧШЕНИЯ ОКАЗАНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА БАЗЕ ГБУЗ ТО «ОБЛАСТНОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР»

Е.В. Тарасова, Н.Д. Пирогова

ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Тюмень

Актуальность исследования

Роль медицинской сестры в системе здравоохранения возрастает с каждым днем, и новые технологии в работе медицинской сестры просто необходимы. Главное на сегодняшний день в здравоохранении – это повышение качества медицинской помощи. Для повышения качества сестринской помощи перед нами поставлены следующие задачи:

– рациональная расстановка кадров,

– перераспределение функций,

– планирование работы,

– снижение непроизводственных затрат рабочего времени.

Материалы и методы исследования

Проведение анкетирования среди палатных медицинских сестер при 24-часовом графике работы установило: 21% рабочего времени занимает проведение манипуляций; 17% – сбор анализов, кормление и прием пациентов; 8% – транспортировка пациентов, взятие результатов анализов из лабораторий и медицинской документации; 4% – дезинфекция ИМН и 50% – работа с документацией. Анализ результатов показал недостаток работы с пациентами, манипуляции сводятся к минимуму и совершенно однообразные – раздача лекарственных препаратов, измерение температуры тела, сбор мокроты, перевязки, редко постановка в/м инъекций. Круг функций палатной медицинской сестры совсем узок, теряются практические навыки при проведении других манипуляций. Необходимо менять стереотип медицинской сестры, повышать грамотность и профессионализм.

Результаты исследования

В период с марта по август 2018 года на базе ГБУЗ ТО «ОПТД» организовали работу по принципу «универсальной медицинской сестры» и расширению функций специалистов. При внедрении новой формы работы универсальных медицинских сестер штатная численность сестринских кадров не изменилась, штаты медицинских сестер процедурных и перевязочных были переведены в штат постовых медицинских сестер (универсальных) и проведены следующие мероприятия:

– утвержден приказ, определены экспериментальные площадки по введению пилотного проекта;

– разработано и утверждено положение об «универсальной медицинской сестре», определяющее ее основные задачи;

– разработана и утверждена должностная инструкция «универсальной медицинской сестры».

Основные принципы организации работы ориентированы на пациента. Весь объем медицинского обслуживания одного пациента предоставляется одной медицинской сестрой, выполняющей функции процедурной, постовой и перевязочной медсестры. Одна медицинская сестра обслуживает максимально 20 пациентов (ранее 40 пациентов/1 медсестра).

В период реализации проекта внедрены следующие мероприятия:

1. Для подготовки универсальных медицинских сестер к работе в новых условиях организованы симуляционный кабинет и постоянно действующие мастер-классы, закуплены муляжи по отработке практических навыков:

– постановка периферического катетера, взятие крови из вены;

– постановка назогастрального зонда;

– постановка мочевого катетера у мужчин и женщин;

– постановка внутрикожной инъекции;

– проведение СЛР.

2. Сбор медицинской документации, доставка анализов в лаборатории осуществляется централизованно.

3. Сопровождение и транспортировку лежачих пациентов осуществляет рабочий «Службы доставки».

4. Старшая медицинская сестра ежедневно мониторирует и координирует работу универсальных медицинских сестер (в зависимости от нагрузки).

Несмотря на сложности внедрения должности «универсальной медицинской сестры»: сопротивление врачей и медицинских сестер новым формам работы (работать по старинке привычнее), слабые навыки проведения инъекций, сложность в равном разделении количества пациентов за медицинскими сестрами, все же положительными сторонами в работе являются:

– повышение ответственности и большее доверие пациентов;

– изменение типа общения, по мнению врачей, пациентов и медицинских сестер; сейчас построена модель коллегиального типа общения, работа одной «командой», стремящейся к общей цели – излечению, мотивации на лечение пациента;

– мультидисциплинарный подход и постоянное взаимодействие лечащего врача и медицинской сестры.

Заключение

По окончании проекта проведен опрос «универсальных медицинских сестер» (32 человека): 95% считают себя специалистами с универсальными знаниями и навыками; 83% улучшили теоретические и практические навыки; 13% не видят изменений в своей работе; 86% считают, что индивидуальный подход улучшил качество оказания сестринской помощи, 14% затруднились ответить на этот вопрос. Анализ социальной эффективности показал, что 92,3% пациентов довольны оказанием сестринской помощи.

Проект «универсальная медицинская сестра» успешно адаптирован и реализован в учреждении и планируется в ближайшее время к внедрению во всех филиалах ГБУЗ ТО «ОПТД».

***Пирогова Наталья Давыдовна**, тел. +7 (908) 867-59-45; e-mail: pirogova-ishim@ yandex.ru*

УДК 616.24-002.5:614.2

„Пролетарии всех стран соединяйтесь!"

Конституция СССР.

Ст. 120. Граждане СССР имеют право на материальное обеспечение в старости, а также в случае болезни и потери трудоспособности.

Это право обеспечивается широким развитием социального страхования рабочих и служащих за счет государства, бесплатной медицинской помощью трудящимся, предоставлением в пользование трудящимся широкой сети курортов.

XV лет

Работы 1922–1936 г.г. Туберкулезного диспансера № 5 „Октябрь" Пролетарского района.

Диаграммы, плакаты и все оформление альбома исполнены художником А.В. Сероновым.

«БОРОТЬСЯ И ИСКАТЬ, НАЙТИ И НЕ СДАВАТЬСЯ», ИЛИ ФТИЗИАТРИЯ: ИЗ ПРОШЛОГО ВЕКА В НЫНЕШНИЙ

К 95-летию филиала ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по Южному административному округу

«Бороться и искать, найти и не сдаваться» – именно эта фраза из стихотворения «Уллис» английского поэта Альфреда Теннисона про Одиссея вспомнилась мне, когда я впервые увидела альбом о противотуберкулезном диспансере № 5, или диспансере «Октябрь», – сегодня это филиал по ЮАО ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Альбом тщательно оформлен профессиональным художником А.В. Сероновым, он каллиграфическим почерком подписывал фотографии, чертил графики и диаграммы, оформлял таблицы. И у меня возникло ощущение огромной благодарности к нашим предшественникам, которые создали и сохранили для нас эти потрясающие, уникальные реликвии непрекращающейся борьбы с опасной инфекцией, о которой думали всегда, независимо от политического устройства в стране. Итак, по порядку.

Альбом открывается 120-й статьей из Конституции СССР, принятой VIII Всесоюзным чрезвычайным съездом Советов 5 декабря 1936 года, – «Конституции победившего социализма». В соответствии с ней так же, как и сейчас, граждане нашей страны имели право на медицинскую помощь. Только формулировка тогда была иной: «Граждане СССР имеют право на материальное обеспечение в старости, а также в случае болезни и потери трудоспособности. Это право обеспечивается широким развитием социального страхования рабочих и служащих

за счет государства, бесплатной медицинской помощью трудящимся, предоставлением в пользование трудящихся широкой сети курортов».

1922 год, на черно-белой фотографии – диспансер «Октябрь», находился он на Таганской площади. Очень достойное здание, городской особняк в респектабельном классическом стиле, популярном у состоятельных застройщиков. Естественно, здание не строили специально для диспансера или больницы, его национализировали и в числе многих бывших особняков и даже дворцов по всей теперь уже Советской России передали органам управления народным здравоохранением для целей лечения туберкулезных больных у какого-нибудь «буржуя» или перепрофилировали какое-то другое учреждение, задумывались о туберкулезе. А что же происходило в это время в стране, когда был открыт этот диспансер? В 1922 году Иосиф Сталин избран Генеральным секретарем ЦК РКП(б), был создан клуб «Спартак», вступили в силу первый Уголовный кодекс и Гражданский кодекс Российской Федерации, Гражданская война в России закончилась. Вот в какое время был создан противотуберкулезный диспансер «Октябрь».

Рядом с фотографией – таблица о штатах и выделенных средствах для диспансера. Врачей при его создании было всего шесть, затем их штат к 1936 году увеличился до 31-го, и с каждым годом увеличивалось количество средств, выделяемых на противотуберкулезную помощь: в инфляционном 1922 году – 2 миллиарда 616 миллионов 309 тысяч

Справка от редакции

В 1936 году СССР вышел на первое место в Европе и второе в мире по объему промышленной продукции. С 1 января 1936 года была отменена карточная система на все товары.

А какова была заработная плата советских трудящихся в 1936 году?

По РСФСР средняя месячная зарплата на март 1936 года составляла:

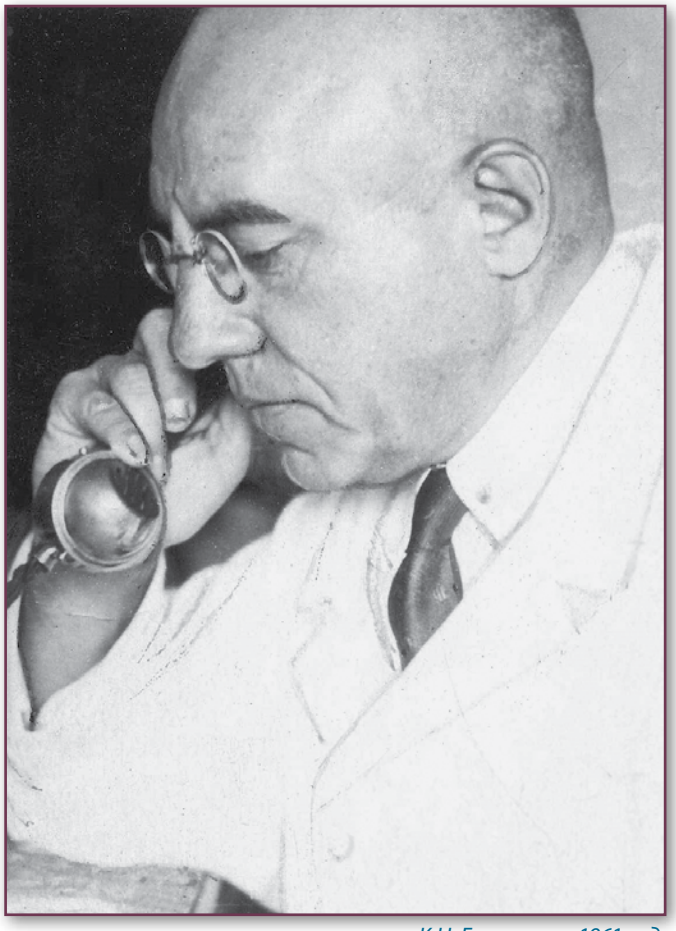
- В крупной промышленности – 231 руб.
- В строительстве – 224 руб.
- В совхозах, кооперативах и др. сельхозпредприятиях – 140 руб.
- На железнодорожном транспорте – 227 руб.
- В научно-исследовательских учреждениях – 302 руб.
- В ВУЗах и ВТУЗах – 336 руб.
- В учреждениях здравоохранения – 189 руб.
- В управлении общем и ведомственном (СССР и союзных республик) – 427 руб.
- В сельсоветах – 144 руб.
- В судебных учреждениях и юридическом обслуживании населения – 252 руб.

Источник: сайт Российской государственной библиотеки. Численность и заработная плата рабочих и служащих в СССР (Итоги единовременного учета за март 1936 г.) / Центр. упр. нар.-хоз. учета Госплана СССР. Отд. учета труда. – М.: Ред.-изд. упр. ЦУНХУ Госплана СССР и В/О «Союзоргучет», 1936. – 309 с.

В конце 1936 года цены на некоторые продовольственные и промышленные товары составляли: белый хлеб – 1,2 руб., мясо – от 5 до 9 руб./кг, картофель – 0,4 руб./кг, сало – 18 руб./кг, мужские туфли – 290 руб., дамские туфли – 280 руб., мужское пальто – 350 руб., мужская рубашка – от 39 до 60 руб.

Источник: Тимошина Т.М. Экономическая история России: Учебное пособие / Под ред. проф. М.Н. Чепурина. – 15-е изд., перераб. и доп. – М.: ЗАО Юстицинформ, 2009. – 424 с.

К.Н. Брызгалов, организатор и первый главный врач диспансера (1921–1962 гг.), середина 1920-х гг.



К.Н. Брызгалов, 1961 год. Трогательная деталь: Константин Николаевич и на фотографии 1920-х гг., и в 1961 г. – в неизменном (очевидно одном и том же) пенсне

(даже не в рублях, а еще в «денежных знаках»), в 1930 году – 301,5 тысяч рублей, а в 1936 году – 1 миллион 90 тысяч рублей – почти в 3,5 раза больше!

Диспансер обслуживал 260 тыс. населения Пролетарского, Кировского, Таганского, Первомайского и Молотовского районов города Москвы. В 2018 году население, обслуживаемое филиалом ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по Южному административному округу, составляет почти 2 млн человек.

На следующей странице альбома – фотография первого главного врача диспансера Константина Николаевича Брызгалова, заслуженного врача РСФСР.

Константин Николаевич организовал диспансер «Октябрь» в 1921 году, проработал в нем 40 лет и являлся выдающимся организатором противотуберкулезной работы [1]. Он всю жизнь был связан с диспансером и коллективом. И продолжал работать практически до последнего вздоха. Посмотрим на его интеллигентное лицо. Умные глаза человека, получившего

Комментарий от редакции

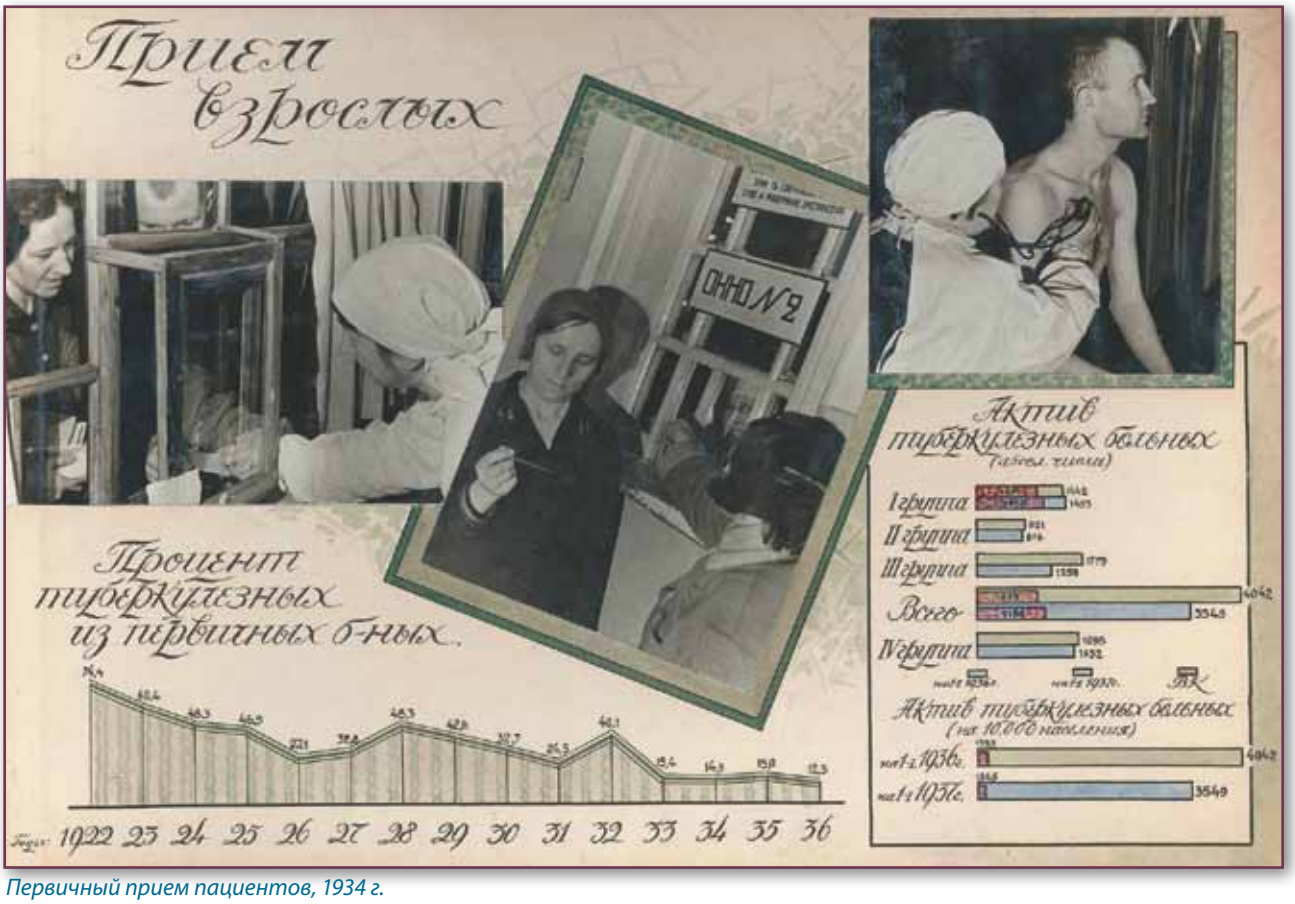
Меры по инфекционному контролю находятся в зачаточном состоянии: регистратор отделена от посетителей примитивным «воздушным шлюзом», но пациенты дожидаются приема в общей комнате, разобщение потоков пациентов по эпидемиологическим показаниям пока не предусмотрено (но созданы условия для политического самообразования в каждую свободную минуту).

Комментарий от редакции

Обратите внимание на сведения об «Активе туберкулезных больных»: на 01.01.1937 года на учете в диспансере состоит 3549 больных активным туберкулезом, из них бактериовыделителей – 1150 человек. И это при численности приписного населения около 250 тыс. человек… На конец 2017 года во всей Москве на учете по поводу активного туберкулеза состояло 3335 (из них 1043 бактериовыделителя) из 12,5 млн постоянных жителей столицы.

[1] В Российской национальной библиотеке хранится брошюра: Брызгалов Константин Николаевич. Диспансер как центр общественной борьбы с туберкулезом / Д-р К. Н. Брызгалов. – М.: Секция обществ. борьбы с туберкулезом при Мосздравотделе, 1921. – 16 с.

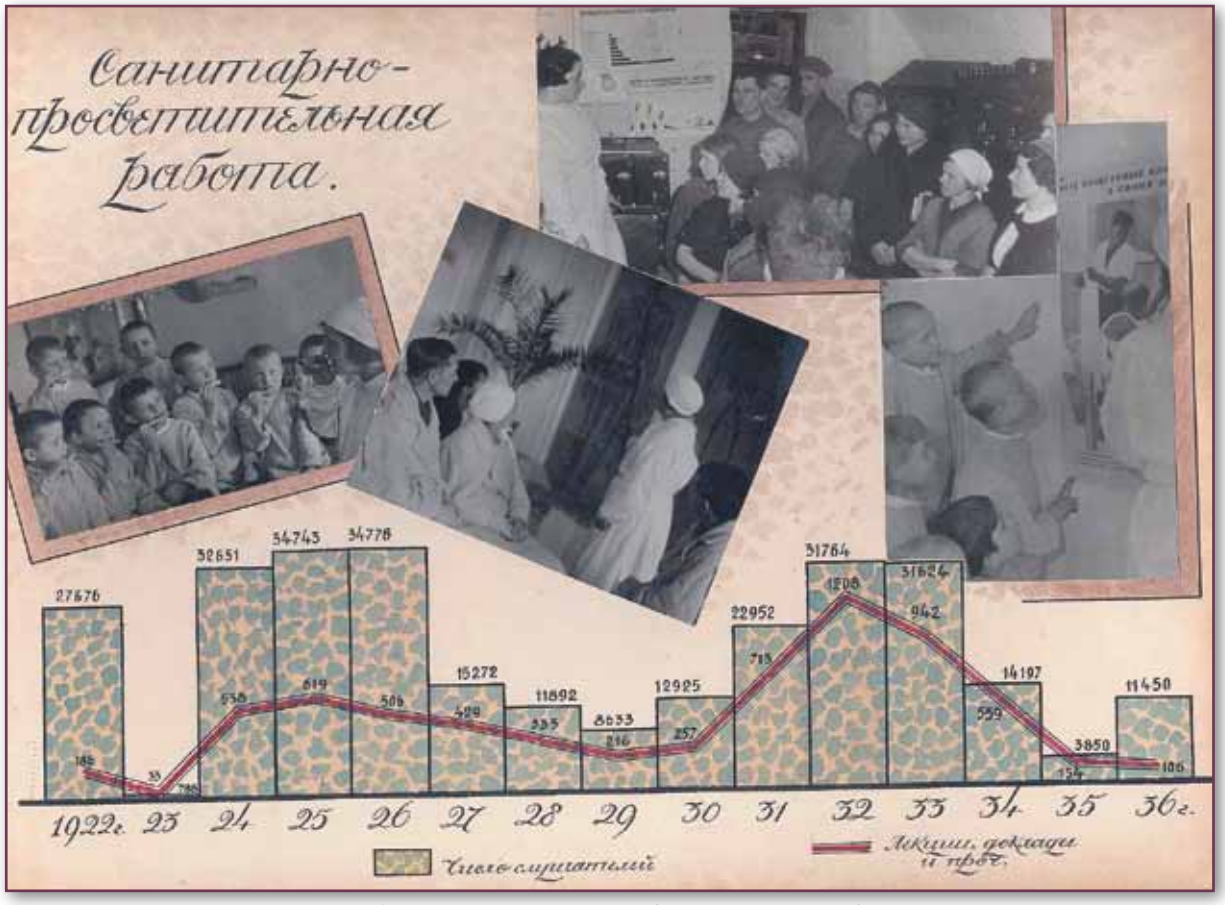
Зал ожидания, 1932 г.



Первичный прием пациентов, 1934 г.

Лечебный сон на веранде (1931 г.) и обход дежурного врача (1929 г.)

Обследование трудовых коллективов



Санитарно-просветительская работа в начальной школе, в диспансере, на заводе, 1933 г.

образование еще в царской России. Я уверена в том, что он очень любил свою профессию и был предан врачебной специальности и фтизиатрии, так же как и его сотрудники, которых мы видим на других фотографиях. Он ушел с работы и на следующий день умер – практически на работе. Он был всегда, как сейчас говорят, в команде единомышленников.

Люди, трудившиеся тогда в диспансере «Октябрь», были просто героями. Они работали с опасной инфекцией практически в отсутствии инфекционного контроля, с высоким риском для собственного здоровья. Участвовали в таких распространенных в то время «трехдневниках», посвященных туберкулезу, проводили «санитарные суды» над туберкулезом, вели огромную санитарно-просветительскую работу на заводах и фабриках.

В 1933 году на смотре диспансеров коллективу было вручено Красное знамя горкома Медсантруд на вечное хранение, а в 1934 году диспансеру на конкурсе туберкулезных учреждений присвоено звание «Образцово-показательный».

По фотографиям мы видим, как смиренно ожидают люди приема врача, как женщины и мужчины спят, заботливо укутанные медицинскими сестрами на верандах диспансера, поскольку в то время лечебно-охранительный режим был основным методом лечения туберкулеза.

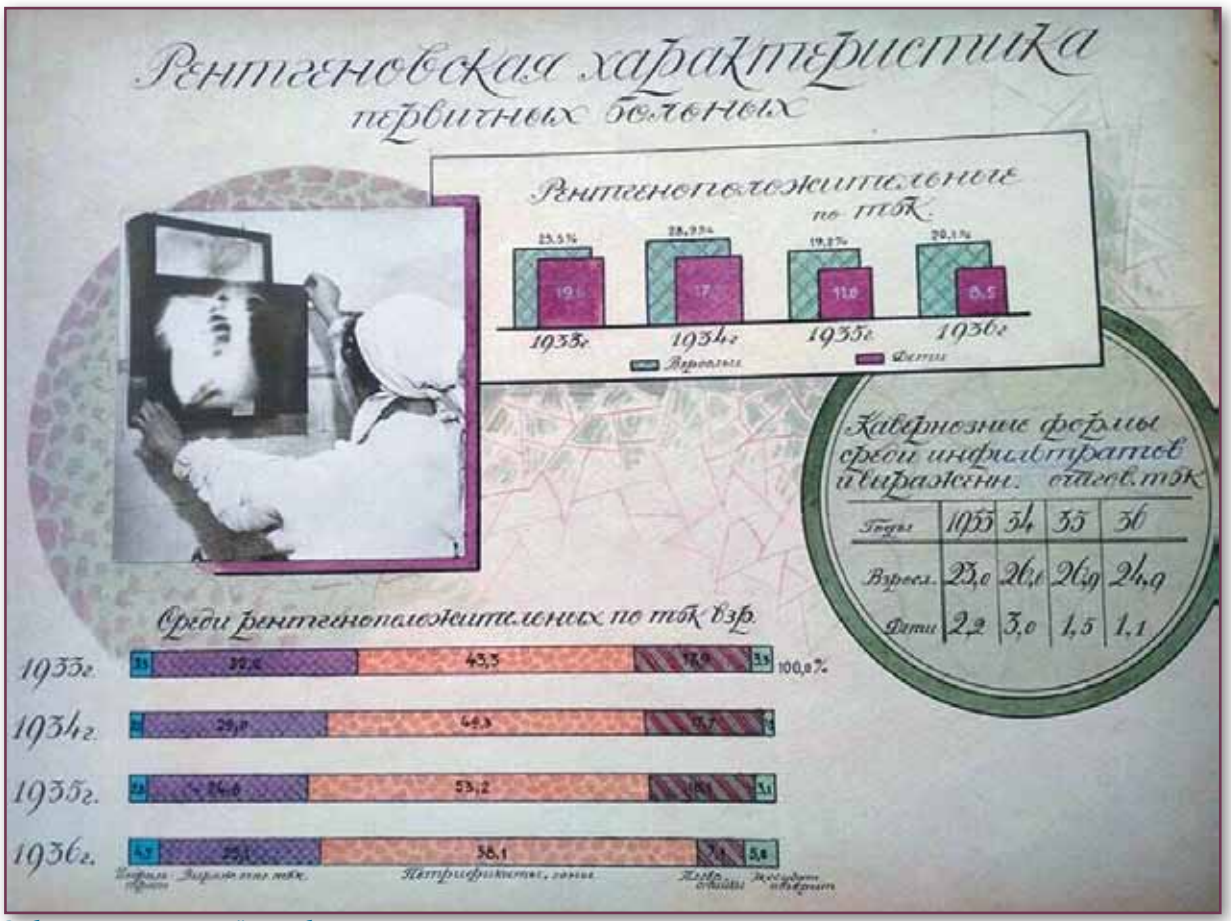
Большое внимание уделялось санитарно-просветительской работе на фабриках и заводах, а также обследованию рабочих. Ведь еще в 1891 году при Русском обществе охранения народного здравия была организована комиссия по изучению мер борьбы с туберкулезом. От изучения вопросов «терапии» ввиду крайней сложности этого вопроса отказались и решили заниматься мероприятиями против туберкулеза как инфекционной болезни. Тогда же были разработаны «Общие меры по борьбе с чахоткой», которые являлись мерами именно санитарной профилактики туберкулеза. И уже

Комментарий от редакции

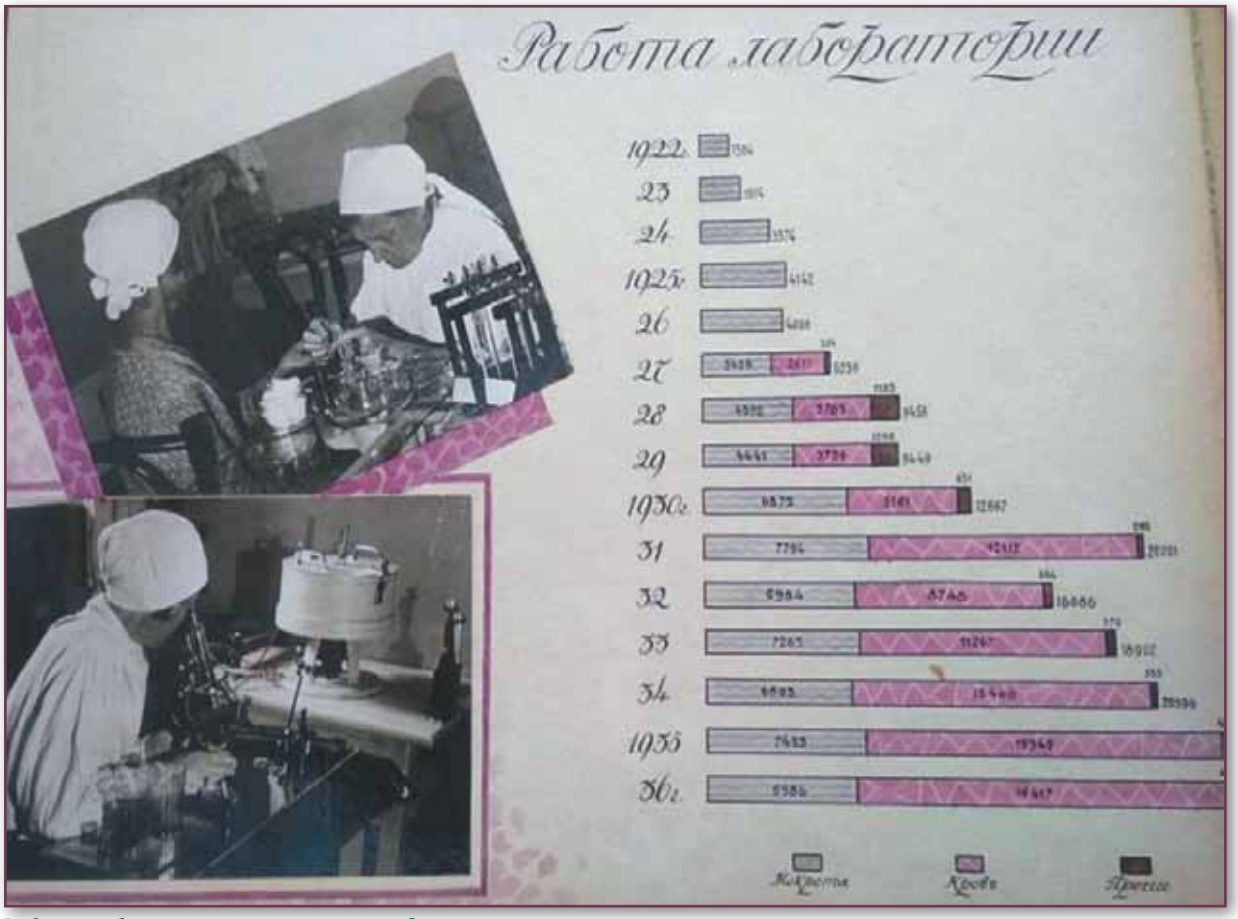
Результаты обследования рабочих в 1933–1936 годах: из 11 433 обследованных взяты на учет как больные туберкулезом 676 человек (выявляемость 59,4 на 1 тыс. осмотренных), из них бактериовыделителей – 165 человек. Для современных фтизиатров это неслыханные показатели: почти у 6% осмотренных выявлен туберкулез! Да, 80 лет назад туберкулез был самым распространенным и обыденным заболеванием, к которому относились серьезно, но без паники и избыточных эмоций.

Очень показателен приведенный в альбоме положительный пример: 37-летний грузчик на заводе «Динамо» после выявления туберкулеза и наложения двустороннего пневмоторакса переведен на мелкие слесарные работы… Иными были представления не только об инфекционном контроле, но и о критериях трудоспособности больных туберкулезом.

Работа с детьми



Работа рентгеновской службы с 1933 по 1936 г.



Работа лаборатории, аналитические данные с 1922 по 1936 г.

тогда проводили периодические осмотры рабочих и служащих на туберкулез.

Приоритетность противотуберкулезной работы в трудовых коллективах была краеугольным камнем советской фтизиатрии. В том же 1936 году директор Центрального НИИ туберкулеза профессор В.С. Хольцман четко определил этапы противотуберкулезной работы:

1. Максимальное выявление пораженных туберкулезом (в первую очередь больных с заразными формами) и широкая санитарно-профилактическая работа в очагах инфекции.

2. Обслуживание производственных коллективов на базе широких санитарно-профилактических мероприятий и использования социально-экономического подъема в стране.

3. Синтез посемейно-территориального (участкового) и производственного обслуживания, коллективной и индивидуальной профилактики, санитарно-профилактической и лечебной работы.

Сотрудники диспансера «Октябрь» своим повседневным трудом обеспечили реализацию этой стратегии советского здравоохранения, которая позволила создать систему противотуберкулезных мероприятий, успешно функционировавшую даже в годы Великой Отечественной войны, и обеспечить позитивные эпидемиологические тенденции туберкулезного эпидемического процесса на несколько десятилетий.

Огромное внимание уделалось обследованию и лечению детей и подростков. На фотографиях того времени мы видим и школьную площадку, и столовую, и отражение в альбоме динамики веса детей. Фотографии сделаны, когда отсутствовала вакцинация против туберкулеза, и дети болели тяжелыми формами, зачастую с поражением центральной нервной системы. Дети на фотографиях запечатлены на зарядке, в душе и в столовой – оздоровительные мероприятия и полноценное питание были основными в лечении детей и предотвращении у них туберкулеза. Эти мероприятия не потеряли своей актуальности и в настоящее время.

В альбоме есть фотографии, посвященные методам обследования на туберкулез, а именно – рентгеновской службе, где до 1937 года проводились только просвечивания, и лабораторной службе, где осуществлялось исследование мокроты, анализ крови и небольшая доля «прочих» исследований.

Очень важным считали раннее выявление больных, о чем свидетельствуют выдержки в альбоме из постановления Совета народных комиссаров от 10 декабря 1934 года, где дается информация об обязательном обследовании на туберкулез рабочих и служащих предприятий, а также длительно болеющих, проведении рентгеновского обследования данной категории, а также детей, подростков, студентов и учащихся школ, осмотре работников детских учреждений и

Раннее выявление туберкулеза.

Взрослые

Наименование контингентов	1935 г. всего-охвачено	1935 г. отобр. тб	1935 г. отобр. ВК	1936 г. всего-охвачено	1936 г. отобр. тб	1936 г. отобр. ВК
1. Контактные:	3220	69	6	3214	45	4
а) Живущие по квартире	2725	59	-	3000	43	4
б) по квартир.	136	-	-	85	-	-
в) производств.	261	4	-	69	2	-
2. Фтизики и члены семьи	2257	89	26	627	16	3
3. Работ. на пекарн. и малых предприят.	1008	39	2	214	4	1
4. Вновь поступ. на работу	758	30	2	302	14	-
5. Прививники	2107	32	6	226	10	1
6. Работнику родильн.		-	-	5	-	-
7. Работники дет. учрежд.	128	6	1	-	-	-
8. Педагоги	128	11	-	14	-	-
9. Студенты вузов и техн.	172	7	2	315	12	-
10. Работники пищ. промышл.	744	31	2	416	7	-
11. Раб. гор. общ. питания	1112	49	-			
12. Парикмахеры	331	16	-	30	-	-
Итого	11072	373	47	5453	153	9

Постановление Совета Народных Комиссаров РСФСР
Москва - Кремль
№1176. 10 декабря 1934 г.

О мероприятиях по борьбе с туберкулезом

В целях дальнейшего развития работы по борьбе с туберкулезом Совет Народных Комиссаров РСФСР постановляет:

1. Обязать Наркомздравов РСФСР обеспечить своевременную диагностику и выявление ранних форм туберкулеза, для чего организовать проведение следующих мероприятий:

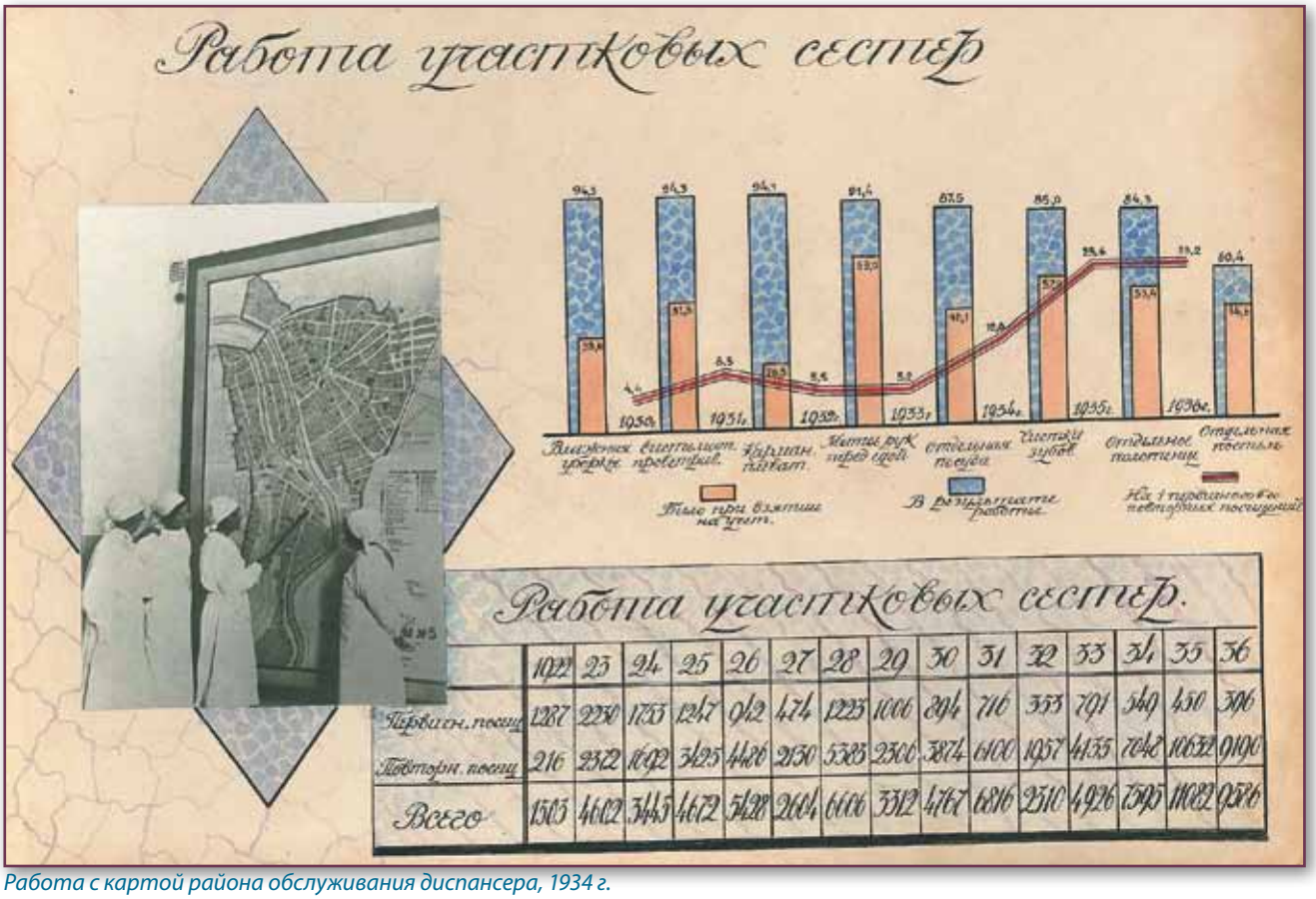
а) обследование рабочих промышленных предприятий, часто и длительно болеющих.

б) обследование (рентгеноскопия) детей и подростков, студентов, учащихся школ....

в) осмотр работников детских учреждений, предприятий пищевой промышленности и общественного питания, а также парикмахеров.

Дети

Наименование контингентов	1935 г. всего-охвачено	1935 г. туберкулезных	1935 г. больных	1936 г. всего-охвачено	1936 г. туберкулезных	1936 г. больных
Дети школ	951	550	3	1788	1177	107
" детсадов	377	115	08	72	7	2
" ясли	467	70	70	827	83	41
" закр. учр.	25	17	8	—	—	—
" контакт	487	413	48	654	602	78
Итого	2307	1172	256	3341	1869	228



Работа участковых сестер

Работа участковых сестер.

	1022	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Первичн. посещ.	1287	2250	1753	1247	0142	474	1225	1006	2014	716	353	701	540	450	306
Повторн. посещ.	216	2352	1692	3425	4426	2130	5383	2300	3874	6100	1057	4135	7042	10632	0190
Всего	1503	4602	3445	4672	5428	2604	6608	3312	4767	6816	2510	4926	7505	11082	0536

Работа с картой района обслуживания диспансера, 1934 г.

Главный врач диспансера в 1962–1985 гг. Вера Семеновна Зимина

Профессор В.Л. Эйнис поздравляет В.С. Зимину с юбилеем диспансера, 1972 г.

пищевой промышленности и общественного питания, а также парикмахерских.

Сейчас мы с успехом применяем картографический метод визуализации эпидемиологической обстановки по туберкулезу по каждому адресу. Он позволяет нам проанализировать эпидемиологическую обстановку и принять все меры к ликвидации очага туберкулезной инфекции. И в 30-е годы прошлого века этот метод применялся в работе тубдиспансера «Октябрь». Люди в белых халатах стоят с указкой перед такой знакомой нам картой Южного административного округа и обсуждают, видимо, территориальные очаги инфекции, в которых предстоит работать.

На смену первому главному врачу Константину Николаевичу Брызгалову в 1962 году пришла Вера Семеновна Зимина, которая проработала в этой должности 23 года. Красивая женщина, профессионал высочайшего уровня, она сделала противотуберкулезный диспансер одним из лучших в стране. При ней диспансер получил переходящее Красное знамя профсоюзов на вечное хранение, так высоко была оценена работа сотрудников.

На юбилейной конференции в 1972 году, посвященной 50-летию диспансера, выступил выдающийся российский фтизиатр, профессор В.Л. Эйнис, что свидетельствует о выдающейся роли и уважении к учреждению в борьбе с туберкулезом.

В 1985 году диспансер получает новое здание на улице Речников, дом 25. В течение последующих 30 лет им руководит Анатолий Цараевич Албегов, который много сил и труда вложил в работу учреждения, так как Южный административный округ всегда был густонаселенным, и борьба с туберкулезом была здесь очень напряженной. Работу под руководством

Главный врач диспансера в 1985–2013 гг. Анатолий Цараевич Албегов

Анатолия Цараевича вспоминают сотрудники и отзываются о нем очень тепло. Он и сейчас плодотворно трудится в составе единомышленников ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Сейчас время стремительно движется вперед, приходит молодежь, и ей продолжать дело первых фтизиатров. У нас есть противотуберкулезные препараты, противоэпидемические мероприятия, но жизнь и микобактерии бросают нам вызов, и мы его принимаем и остаемся на фронте борьбы с туберкулезом. Бороться с опасной инфекцией, искать ее источники, находить и не сдаваться в борьбе с ними, не пускать инфекцию в жизнь москвичей – это задача, которая должна решаться именно нами.

Г.С. Оганезова

От редакции.
В номере 4 журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания» за 2017 год опубликовано интервью с нынешним руководителем филиала МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы по ЮАО Г.С. Оганезовой, признанной лучшим фтизиатром столицы в 2017 году.

АРКАДИЙ ВЕНИАМИНОВИЧ ДУБРОВСКИЙ

(К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Аркадий Вениаминович Дубровский родился 17 июня 1929 года в городе Москве в семье служащих (отец – участник гражданской войны, служил в отряде у Н.А. Щорса). Старшая сестра Тамара училась в медицинском институте и увлекла брата медициной. Аркадий Вениаминович поступил в тот же институт – 2-й Московский Государственный медицинский институт имени тов. И.В. Сталина (ныне – Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова), который он в 1953 году закончил с отличием.

А.В. Дубровский (сидит в центре) с сотрудниками и пациентами санатория в г. Занки, 1955 год

В студенческие годы А.В. Дубровский активно занимался в научном кружке по хирургии, руководителем которого был Борис Васильевич Петровский. Однако решающую роль в выборе специальности, по словам самого Аркадия Вениаминовича, сыграла болезнь… На третьем курсе, во время учебы на кафедре фтизиатрии у профессора В.Л. Эйниса, у него обнаружили туберкулез, к счастью поддавшийся лечению. С 1954 по 1956 год молодой врач по распределению работал в 1000-коечном Третьем украинском туберкулезном санатории в городе Занки, в 60 км от Харькова, в связи с желанием стать хирургом – в хирургическом отделении. Там же Аркадий Вениаминович подал документы в ординатуру на кафедру фтизиатрии профессора В.Л. Эйниса, который был одним из инициаторов применения хирургических методов лечения больных туберкулезом.

В 1956 году А.В. Дубровский поступил в клиническую ординатуру Московской городской центральной клинической туберкулезной больницы. С этого времени жизнь Аркадия Вениаминовича практически неразрывно связана с Московской городской центральной клинической туберкулезной больницей (МГЦКТБ), Туберкулезной клинической больницей № 1 Комитета здравоохранения

Аркадий Вениаминович и заведующая хирургическим отделением Московской городской центральной клинической туберкулезной больницы № 1 Рахиль Эммануиловна Коган, 1956 год

Аркадий Вениаминович и главный врач Московской городской центральной клинической туберкулезной больницы № 1 Марк Залманович Соркин на обходе в хирургическом отделении, 1957 год

города Москвы, Противотуберкулезным диспансером № 1, Московским городским научно-практическим центром борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы – то есть с широко известным адресом: город Москва, улица Стромынка, дом 10.

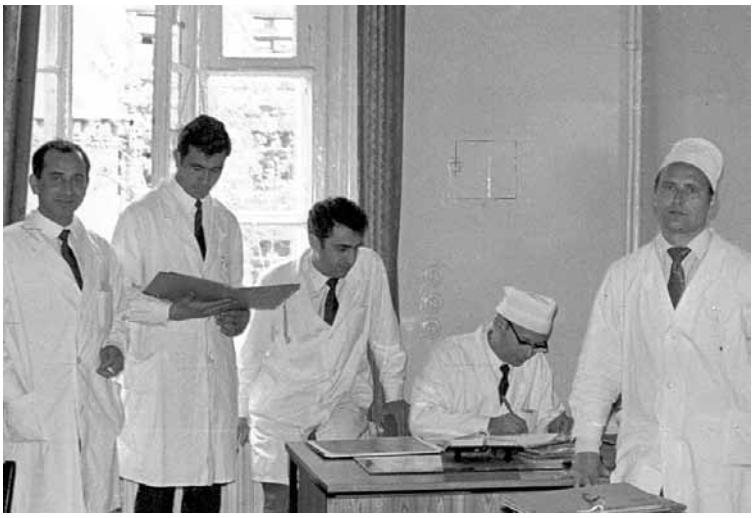
Л.И. Говалло, Л.К. Богуш и А.В. Дубровский, 1955 год

Очень большим профессиональным везением Аркадий Вениаминович считает встречу на Стромынке с Учителем – Львом Константиновичем Богушем (хирургическая клиника Л.К. Богуша временно размещалась там в связи с ремонтом в Центральном НИИ туберкулеза). Л.К. Богуш был одним из основоположников и создателей современной торакальной хирургии туберкулеза, работа под его руководством позволила Аркадию Вениаминовичу стать хирургом высочайшей квалификации, освоить все существовавшие на тот момент торакальные хирургические вмешательства и успешно их применять в клинической практике. Кроме клинической работы А.В. Дубровский активно занимался работой научной: изучал эффективность применения корригирующих внутригрудных торакопластик в лечении больных туберкулезом, для чего разработал ряд оригинальных инструментов; обосновал совместно с Л.К. Богушем и под его руководством необходимость хирургического лечения казеом легких (за это исследование в 1968 году А.В. Дубровскому присуждена степень кандидата медицинских наук). Тесные профессиональные контакты с Учителем продолжались до середины 1980-х годов: Л.К. Богуш, пока позволяло здоровье, регулярно бывал на Стромынке: председательствовал на заседаниях секции грудной хирургии Московского общества фтизиатров, консультировал пациентов, иногда оперировал.

Вручение А.В. Дубровскому ордена Королевства Камбоджа, 1968 год

В 1962–1966 годах Аркадий Вениаминович заведовал 2-м хирургическим отделением Московской городской центральной клинической туберкулезной больницы № 1. Далее были два с половиной года работы в туберкулезном отделении госпиталя Кхмеро-Советской дружбы в Пномпене. Работа старшего врача-фтизиохирурга А.В. Дубровского была высоко оценена правительством Камбоджи, он награжден орденом этой страны.

С 1969 по 2013 год А.В. Дубровский заведовал 1-м хирургическим отделением на Стромынке. История учреждения этого периода неразрывно связана с именем Аркадия Вениаминовича. Будучи фактически ведущим хирургом клиники, возглавляя работу



В ординаторской хирургического отделения на Стромынке (слева направо): В.Н. Наумов, А.Н. Стариков, Б.С. Зильберштейн, А.В. Дубровский, Ю.С. Гвоздик, 1970 год

хирургических советов и консилиумов, выполняя тысячи операций, в том числе высочайшей технической сложности, А.В. Дубровский всегда уделял много внимания взаимодействию с коллегами-фтизиатрами, вел активную консультационную работу. Многие пациенты после операций, успешно выполненных Аркадием Вениаминовичем, годами и десятилетиями приезжали к нему для консультаций, а часто и просто для общения.

Аркадий Вениаминович поддерживал тесные контакты с ведущими хирургами Москвы: М.И. Перельманом, В.Н. Наумовым, А.В. Ивановым, В.П. Стрельцовым, Л.П. Рымко, Ф.М. Иоффе, Т.В. Эпштейном и многими другими. С помощью Михаила Израйлевича Перельмана А.В. Дубровский освоил и успешно применял резекции трахеи и бронхов.

На первом курсе института Аркадий познакомился с Майей, они вместе учились, на последнем курсе института – поженились. Терапевт, кардиолог Майя Максовна Дубровская работала с мужем и в санатории в г. Занки, и в Камбодже, и на Стромынке, где заведовала кабинетом функциональной диагностики, пока в 2010 году смерть не разлучила их.

Аркадий Вениаминович и Майя Максовна с сотрудниками госпиталя в Камбодже, 1968 год

А.В. Дубровский с дочерью Наташей, 1954 год

А.В. Дубровский является автором и соавтором более 120 печатных работ, в том числе 4 монографий, обладателем 28 патентов.

Аркадий Вениаминович многократно награждался почетными грамотами и благодарностями Минздрава России, Департамента здравоохранения города Москвы, МНПЦ борьбы с туберкулезом, Московского общества фтизиатров. В 2001 году А.В. Дубровскому присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

С 2013 года Аркадий Вениаминович работает в отделении легочного туберкулеза Городского клинико-диагностического центра МНПЦ БТ, регулярно и активно участвует в хирургических консилиумах, других мероприятиях Центра.

Московское общество фтизиатров и редакционная коллегия журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания», все коллеги и ученики Аркадия Вениаминовича сердечно поздравляют его с юбилеем и желают ему крепкого здоровья!

Подробнее ознакомиться с профессиональной карьерой и жизненными принципами Аркадия Вениаминовича читатели могут в его интервью, опубликованном в журнале «Туберкулёз и социально значимые заболевания» № 4 за 2015 г.